BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat een enkele dosis van 20 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in ovariumcellen van Chinese hamsters.

Hulpstoffen met bekend effect

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie bevat 0,08 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit van 0,4 ml met een enkele dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Amsparity is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen. Amsparity kan als monotherapie worden gebruikt in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is (voor de werkzaamheid van monotherapie zie rubriek 5.1). Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 2 jaar.

Enthesitis-gerelateerde artritis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van actieve enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdragen (zie rubriek 5.1).

Juveniele plaque psoriasis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapie en lichttherapieën.

Juveniele ziekte van Crohn

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling waaronder primaire voedingstherapie en een corticosteroïd en/of een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele uveïtis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van juveniele chronische niet-infectieuze uveitis anterior bij patiënten vanaf twee jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling of deze niet verdragen, of voor wie conventionele behandeling niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Amsparity-behandeling dient te worden geïnitieerd en plaats te vinden onder toezicht van medische specialisten met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor Amsparity is geïndiceerd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Amsparity (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die behandeld worden met Amsparity dient een speciale Amsparity veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (patiëntenkaart) gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Amsparity injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, eventueel met medische follow-up wanneer dit nodig is.

Gedurende de behandeling met Amsparity moeten andere gelijktijdige behandelingen (bijv. corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen) worden geoptimaliseerd.

Dosering

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 1). Amsparity wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1
Amsparity-dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
10 kg tot <30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

Beschikbare data geven aan dat klinische respons meestal binnen 12 weken behandeling bereikt wordt. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij patiënten jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 jaar of ouder is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 2). Amsparity wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 2
Amsparity-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot <30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis jonger dan 6 jaar.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele plaque psoriasis

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met plaque psoriasis van 4 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 3). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 3
Amsparity-dosis voor kinderen met plaque psoriasis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot <30 kg	Aanvangsdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis
≥30 kg	Aanvangsdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis

Voortzetting van de behandeling na 16 weken dient zorgvuldig te worden overwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Als herbehandeling met Amsparity geïndiceerd is, dient bovenstaande aanbeveling over de dosering en de behandelingsduur gevolgd te worden.

De veiligheid van adalimumab bij kinderen met plaque psoriasis is beoordeeld gedurende gemiddeld 13 maanden.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 4 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele ziekte van Crohn

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met de ziekte van Crohn van 6 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 4). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 4.
Amsparity-dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Gewicht patiënt	Inductiedosering	Onderhoudsdosering te beginnen in week 4
<40 kg	• 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2	20 mg eenmaal per twee weken
≥40 kg	• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken

Patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering:
- <40 kg: 20 mg eenmaal per week
- ≥40 kg: 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken

Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden overwogen wanneer een patiënt in week 12 nog geen respons vertoont.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

De aanbevolen dosis Amsparity voor kinderen met uveïtis vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 5). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Voor juveniele uveïtis is er geen ervaring met de behandeling met adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

Tabel 5
Amsparity-dosis voor kinderen met uveïtis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
<30 kg	20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat

Bij initiatie van de Amsparity-behandeling kan één week voor aanvang van de onderhoudsbehandeling een oplaaddosis van 40 mg worden toegediend voor patiënten <30 kg of 80 mg voor patiënten ≥30 kg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van een oplaaddosis Amsparity bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 5.2).

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

De verhouding tussen voordelen en risico's van voortgezette langetermijnbehandeling moet jaarlijks geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Adalimumab is niet onderzocht in deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie. Een volledige gebruiksaanwijzing is te vinden in de bijsluiter.

Amsparity is in andere sterkten en toedieningsvormen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die TNF-antagonisten gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. Patiënten moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose, voor, tijdens en na de behandeling met Amsparity. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Amsparity mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen, zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose, dienen het risico en de voordelen van behandeling met Amsparity te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie *Andere opportunistische infecties*).

Patiënten bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Amsparity dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Amsparity dient te worden stopgezet als er bij een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis optreedt en een geschikte antimicrobiële of antischimmeltherapie dient te worden geïnitieerd tot de infectie onder controle is gebracht. Artsen dienen de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij het gebruik van Amsparity overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie

of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva.

Ernstige infecties

Bij patiënten die werden behandeld met adalimumab zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, veroorzaakt door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, parasitaire, virale of andere opportunistische infecties, zoals listeriose, legionellose en pneumocystose.

Andere ernstige infecties die zijn waargenomen in klinisch onderzoek zijn onder andere pneumonie, pyelonefritis, septische artritis en septikemie. Ziekenhuisopname of gevallen met fatale afloop geassocieerd met infecties zijn gemeld.

Tuberculose

Zowel reactivering als het ontstaan van tuberculose is gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Meldingen betroffen gevallen van pulmonale en extrapulmonale (d.w.z. gedisseminеerde) tuberculose.

Vóór initiatie van de behandeling met Amsparity moeten alle patiënten worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve ("latente") tuberculose-infectie. Deze evaluatie dient een gedetailleerde medische beoordeling te omvatten van de patiëntgeschiedenis betreffende tuberculose of mogelijke eerdere blootstelling aan mensen met actieve tuberculose en vroegere en/of huidige behandeling met immunosuppressiva. Er moeten gepaste screeningtests (d.w.z. tuberculine-huidtest en röntgenopname van de borst) worden uitgevoerd bij alle patiënten (plaatselijke richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Het is aanbevolen dat de wijze waarop deze testen zijn uitgevoerd en de resultaten ervan worden aangegeven in de Amsparity patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine-huidtesten, vooral in ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Amsparity-behandeling niet worden geïnitieerd (zie rubriek 4.3).

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Amsparity zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico's ervan.

Als latente tuberculose vermoed wordt, dient een arts met expertise op het gebied van de tuberculosebehandeling te worden geconsulteerd.

Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet vóór het begin van de behandeling met Amsparity gestart worden met antituberculeuze profylactische behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Amsparity bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculosetest en bij patiënten met latente of actieve tuberculose in de voorgeschiedenis, bij wie niet met zekerheid is vast te stellen dat ze adequaat zijn behandeld.

Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest bij patiënten die met adalimumab werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, trad tuberculose opnieuw op tijdens behandeling met adalimumab.

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Amsparity klachten/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie (bijvoorbeeld aanhoudend hoesten, emaciatie/gewichtsverlies, lichte koorts, lusteloosheid).

Andere opportunistische infecties

Opportunistische infecties, waaronder invasieve schimmelinfecties, zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met adalimumab. Deze infecties werden niet altijd herkend bij patiënten die TNF-antagonisten gebruikten en dit heeft geresulteerd in vertragingen bij het instellen van de adequate behandeling, met in sommige gevallen een fatale afloop.

Patiënten die klachten en symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte al dan niet gepaard gaand met shock, dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Amsparity dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een empirische antischimmeltherapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met invasieve schimmelinfecties.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist, waaronder adalimumab, en die chronisch drager zijn van dit virus (d.w.z. oppervlakte-antigeen positief). Sommige gevallen waren fataal. Patiënten dienen getest te worden op hepatitis B-infectie voordat met de behandeling met Amsparity begonnen wordt. Voor patiënten die positief voor hepatitis B-infectie worden getest, wordt consultatie met een arts met ervaring met de behandeling van hepatitis B aanbevolen.

Dragers van het hepatitis B-virus die behandeling met Amsparity nodig hebben, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van actieve infectie met het hepatitis B-virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het behandelen van patiënten die drager zijn van het hepatitis B-virus met antivirale therapie in combinatie met behandeling met TNF-antagonisten om hepatitis B-virus reactivering te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van hepatitis B optreedt, dient Amsparity te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder adalimumab, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of röntgenografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, waaronder multipele sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Amsparity wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Amsparity dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen zich ontwikkelt. Er is een bekende associatie tussen intermediaire uveïtis en centrale demyeliniserende aandoeningen. In patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis moet een neurologische beoordeling worden uitgevoerd voor aanvang van de Amsparity-behandeling en regelmatig tijdens de behandeling om reeds bestaande of zich ontwikkelende centrale demyeliniserende aandoeningen vast te stellen.

Allergische reacties

Tijdens klinische onderzoeken traden zelden ernstige allergische reacties geassocieerd met adalimumab op. Niet-ernstige allergische reacties op adalimumab traden tijdens klinische onderzoeken soms op. Na het toedienen van adalimumab zijn meldingen van ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, ontvangen. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van Amsparity onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Immunosuppressie

Bij een onderzoek met 64 patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met adalimumab waren er geen aanwijzingen voor onderdrukking van vertraagde hypersensitiviteit, verlaagde immunoglobulinewaarden of gewijzigde tellingen voor effector-T-, B-, en NK-cellen, monocyten/macrofagen en neutrofielen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Echter, het voorkomen hiervan was zeldzaam. In postmarketingverband zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld waren met een TNF-antagonist. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie voor reumatoïde artritis-patiënten met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie en andere maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten.

Maligniteiten, waarvan sommige fataal, zijn in postmarketingverband gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-antagonisten (start van de behandeling bij een leeftijd ≤18 jaar), waaronder adalimumab. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gemelde gevallen betroffen een variëteit van verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Er zijn zeldzame postmarketing-gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met adalimumab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is gewoonlijk fataal. Enkele van deze hepatosplenische T-cellymfomen tijdens adalimumab-gebruik, deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor inflammatoire darmziekte gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Het mogelijke risico van de combinatie van azathioprine of 6-mercaptopurine en adalimumab moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Amsparity kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Er hebben geen onderzoeken plaatsgevonden waarbij patiënten met een achtergrond van maligniteiten geïncludeerd werden of patiënten bij wie de behandeling met adalimumab werd voortgezet nadat er zich bij hen een maligniteit had ontwikkeld. Voorzichtigheid is dus geboden bij de overweging om deze patiënten met adalimumab te behandelen (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten, en meer bepaald patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld of psoriasispatiënten die in het verleden met PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Amsparity te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom-huidkanker. Er zijn namelijk meldingen van melanoom en merkelcelcarcinoom bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten waaronder adalimumab (zie rubriek 4.8).

In een oriënterend klinisch onderzoek waarin het gebruik van een andere TNF-antagonist, infliximab, werd geëvalueerd bij patiënten met matig ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD-patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

Op basis van de huidige gegevens is het niet bekend of behandeling met adalimumab het risico op de ontwikkeling van dysplasie of colonkanker beïnvloedt. Alle patiënten met colitis ulcerosa die een verhoogd risico hebben op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met langdurige colitis

ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis) of die een voorgeschiedenis hebben van dysplasie of coloncarcinoom, dienen voorafgaand aan de behandeling en gedurende hun ziekteverloop met regelmaat te worden onderzocht op dysplasie. Deze controle dient overeenkomstig de lokale richtlijnen te bestaan uit o.a. colonoscopie en biopten.

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn gemeld in samenhang met adalimumab. Patiënten die Amsparity gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij klachten en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Amsparity dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valente pneumokokkenvaccinatie en de trivalente influenzavirusvaccinatie zijn waargenomen in een studie met 226 volwassen personen met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab of placebo. Er zijn geen gegevens bekend over de secundaire overdracht van een infectie door levende vaccins bij patiënten die adalimumab gebruiken.

Het wordt aanbevolen om kinderen, indien mogelijk, vóór het starten met de behandeling met adalimumab alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen.

Patiënten die adalimumab gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Congestief hartfalen

In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met adalimumab behandelde patiënten. Bij het gebruik van Amsparity bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Amsparity is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Amsparity moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Amsparity kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuunaandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Amsparity symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Amsparity niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten

In klinische onderzoeken zijn ernstige infecties gemeld na gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF-antagonist, etanercept, zonder toegevoegd voordeel vergeleken met etanercept alleen. Gezien de aard van de bijwerkingen die waargenomen werden bij de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten een vergelijkbare toxiciteit

veroorzaken. Daarom wordt de combinatie van adalimumab en anakinra niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van adalimumab met andere biologische DMARD's (bijv. anakinra en abatacept) of andere TNF-antagonisten wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico op infecties, waaronder ernstige infecties, en andere potentiële farmacologische interacties (zie rubriek 4.5).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring omtrent de veiligheid van chirurgische ingrepen bij patiënten die behandeld worden met adalimumab. Er dient rekening gehouden te worden met de lange halfwaardetijd van adalimumab als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Amsparity gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is beperkte ervaring omtrent de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunnedarmobstructie

Gebrek aan respons op behandeling voor de ziekte van Crohn kan een indicatie zijn voor de aanwezigheid van een gefixeerde fibrotische vernauwing, waarvoor chirurgische behandeling noodzakelijk is. Beschikbare gegevens wijzen erop dat adalimumab vernauwingen niet verergert of veroorzaakt.

Ouderen

De frequentie van ernstige infecties tijdens adalimumab-behandeling was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar (3,7%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (1,5%). Enkele hadden een fatale uitkomst. Bijzondere aandacht voor het risico op infecties dient in acht genomen te worden bij de behandeling van ouderen.

Pediatrische patiënten

Zie Vaccinaties hierboven.

Hulpstoffen met bekend effect

Polysorbaat

Dit middel bevat polysorbaat 80. Amsparity 20 mg oplossing voor injectie bevat 0,08 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit van 0,4 ml met een enkele dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaat 80 kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,4 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Adalimumab is onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en artritis psoriatica die adalimumab als monotherapie gebruikten en bij patiënten die gelijktijdig methotrexaat gebruikten. De aanmaak van antilichamen was lager wanneer adalimumab samen met methotrexaat werd gegeven in vergelijking met de monotherapie. Toediening van adalimumab zonder methotrexaat resulteerde in een verhoogde aanmaak van antilichamen, een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van adalimumab (zie rubriek 5.1).

De combinatie van Amsparity en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 “Gelijktijdige toediening van biologische DMARD’s of TNF-antagonisten”).

De combinatie van Amsparity en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 “Gelijktijdige toediening van biologische DMARD’s of TNF-antagonisten”).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te overwegen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan gedurende ten minste vijf maanden na de laatste Amsparity-behandeling voort te zetten.

Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2.100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1.500 die in het eerste trimester waren blootgesteld, wijzen niet op een toename van het aantal misvormingen bij de pasgeborene.

In een prospectief cohortregister waren 257 vrouwen met reumatoïde artritis (RA) of de ziekte van Crohn (CD) die ten minste tijdens het eerste trimester met adalimumab waren behandeld, en 120 vrouwen met RA of CD die niet met adalimumab waren behandeld geïncludeerd. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboorteafwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboorteafwijking was 6/69 (8,7%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met RA en 5/74 (6,8%) bij de onbehandelde vrouwen met RA (niet-gecorrigeerde OR 1,31; 95%-BI 0,38-4,52) en 16/152 (10,5%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met CD en 3/32 (9,4%) bij de onbehandelde vrouwen met CD (niet-gecorrigeerde OR 1,14; 95%-BI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95%-BI 0,45-2,73) met RA en CD gecombineerd. Er waren geen duidelijke verschillen tussen de met adalimumab behandelde vrouwen en de onbehandelde vrouwen voor de secundaire eindpunten spontane abortussen, geringe geboorteafwijkingen, vroeggeboortes, lengte van de baby bij de geboorte en ernstige of opportunistische infecties. Er werden geen doodgeboortes of maligniteiten gemeld. De interpretatie van de gegevens kan zijn beïnvloed door de methodologische beperkingen van de studie, waaronder de geringe steekproefgrootte en een niet-gerandomiseerde opzet.

Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab (zie rubriek 5.3).

Doordat adalimumab remmend werkt op TNFα, kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen van de pasgeborene. Adalimumab mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Adalimumab kan de placenta passeren naar het serum van kinderen van vrouwen die tijdens hun zwangerschap met adalimumab worden behandeld. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit de gepubliceerde literatuur wijzen erop dat adalimumab in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden: de concentratie adalimumab in moedermelk is 0,1% tot 1% van de serumconcentratie van de moeder. Oraal toegediende immunoglobuline G-

eiwitten ondergaan intestinale proteolyse en hebben een beperkte biologische beschikbaarheid. Er worden geen effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Amsparity kan dan ook tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adalimumab kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Amsparity (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Adalimumab is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9.506 patiënten in cruciale gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande ziekte, met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis) en met axiale spondylartritis (spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), artritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In deze cruciale gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of actieve comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de cruciale studies bedroeg 5,9% voor de patiënten die adalimumab gebruikten en 5,4% voor met controle behandelde patiënten.

De meest gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen en sinusitis), reacties op de injectieplaats (erytheem, jeuk, bloeding, pijn of zwelling), hoofdpijn en skeletspierpijn.

Voor adalimumab zijn meldingen van ernstige bijwerkingen gedaan. TNF-antagonisten zoals adalimumab hebben een effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Fatale en levensbedreigende infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en TB), HBV-reactivatie en verscheidene maligniteiten (waaronder leukemie, lymfomen en HSTCL) zijn ook gemeld bij gebruik van adalimumab.

Ook zijn meldingen gedaan van ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties. Deze omvatten zeldzame gevallen van pancytopenie, aplastische anemie, centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen en meldingen van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en Stevens-Johnson-syndroom.

Pediatrische patiënten

Over het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen qua frequentie en type vergelijkbaar met de bij volwassen patiënten waargenomen bijwerkingen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De vermelde lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en op postmarketingervaring en is weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie hieronder in tabel 6: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De hoogste frequentie die werd waargenomen bij de verschillende indicaties is opgenomen. Een asterisk (*) in de 'Systeem/orgaanklasse'-kolom betekent dat aanvullende informatie elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 gevonden kan worden.

Tabel 6
Bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen*	zeer vaak	luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie)
	vaak	systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastro-enteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorinfecties, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis[1]

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longneoplasma en schildklierneoplasma), melanoom**
	zelden	leukemie[1]
	niet bekend	hepatosplenisch T-cellymfoom[1], merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid)[1], Kaposi-sarcoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	zeer vaak	leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie
	vaak	leukocytose, trombocytopenie
	soms	idiopathische trombocytopenische purpura
	zelden	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypergevoeligheid, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose[1], vasculitis
	zelden	anafylaxie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, uitdroging
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, insomnia
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident[1], tremor, neuropathie

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	zelden	multipele sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom)[1]
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog
	soms	dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	draaiduizeligheid
	soms	doofheid tinnitus
Hartaandoeningen*	vaak	tachycardie
	soms	myocardinfarct[1], aritmieën, congestief hartfalen
	zelden	hartstilstand
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie[1], interstitiële longaandoening, chronische obstructieve longziekte (COPD), pneumonitis, pleurale effusie[1]
	zelden	longfibrose[1]
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwelling van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie[1]
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B[1] auto-immuunhepatitis[1]
	niet bekend	leverfalen[1]

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris)[1], urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia[1], pruritus
	soms	nachtzweten, litteken
	zelden	erythema multiforme[1], Stevens-Johnson-syndroom[1], angio-oedeem[1], cutane vasculitis[1], lichenoïde huidreactie[1]
	niet bekend	verergering van symptomen van dermatomyositis[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierpijn
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematodes
	zelden	lupusachtig syndroom[1]
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	nierfunctiestoornissen, hematurie
	soms	nycturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	zeer vaak	reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats)
	vaak	pijn op de borst, oedeem, pyrexie[1]
	soms	ontsteking

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), bloedlactaatdehydrogenase verhoogd
	niet bekend	gewichtstoename[2]
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	vertraagd herstel

* nadere informatie is elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 te vinden

** inclusief aanvullende open-label onderzoeken

[1] inclusief spontane meldingen

[2] De gemiddelde gewichtsverandering vanaf baseline voor adalimumab varieerde van 0,3 kg tot 1,0 kg voor de verschillende indicaties voor volwassenen ten opzichte van (minus) -0,4 kg tot 0,4 kg voor placebo gedurende een behandelperiode van 4-6 maanden. Er werd ook een gewichtstoename van 5-6 kg waargenomen in langlopende verlengingsonderzoeken met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 1-2 jaar zonder controlegroep, met name bij patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het mechanisme achter dit effect is onduidelijk, maar zou verband kunnen houden met het ontstekingsremmende effect van adalimumab.

Uveïtis

Het veiligheidsprofiel voor patiënten met uveïtis die eenmaal per twee weken met adalimumab werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In de cruciale gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen traden bij 12,9% van de met adalimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats op (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn of zwelling), in vergelijking met 7,2% van de patiënten die placebo of actieve controle kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de cruciale gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen bedroeg het incidentiecijfer voor infectie 1,51 per patiëntjaar bij de met adalimumab behandelde patiënten en 1,46 per patiëntjaar bij de met placebo en actieve controle behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovensteluchtweginfecties en sinusitis. De meeste patiënten bleven op adalimumab na het verdwijnen van de infectie.

De incidentie van ernstige infecties bedroeg 0,04 per patiëntjaar bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,03 per patiëntjaar bij met placebo en actieve controle behandelde patiënten.

In gecontroleerde en open-label onderzoeken met adalimumab bij volwassenen en kinderen zijn ernstige infecties (waaronder fatale infecties, die zelden voorkwamen) gemeld, waaronder tuberculose (inclusief miliaire en extrapulmonale locaties) en invasieve opportunistische infecties (o.a. gedissemineerde of extrapulmonaire histoplasmose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kunnen duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 249 pediatrische patiënten met een blootstelling van 655,6 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis). Daarnaast zijn er geen maligniteiten waargenomen bij 192 kinderen met een blootstelling van 498,1 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab in kinderen met de ziekte van Crohn. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 77 pediatrische patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met chronische plaque psoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrische patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van cruciale adalimumab-onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, andere dan lymfomen en niet-melanoom-huidkanker, geobserveerd met een incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 patiëntjaren bij 5.291 met adalimumab behandelde patiënten versus een incidentie van 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 patiëntjaren bij 3.444 controlepatiënten (mediane behandelingsduur was 4,0 maanden voor adalimumab en 3,8 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom-huidcarcinomen was 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 patiëntjaren bij de met adalimumab behandelde patiënten en 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van deze onderzoeken en de lopende en afgeronde open-label extensieonderzoeken met een mediane duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten geïncludeerd waren en meer dan 26.439 patiëntjaren van therapie, is het waargenomen aantal maligniteiten, andere dan lymfomen en niet-melanoom-huidcarcinomen ongeveer 8,5 per 1.000 patiëntjaren. De geobserveerde incidentie van niet-melanoom-huidcarcinomen bedraagt ongeveer 9,6 per 1.000 patiëntjaren en voor lymfomen ongeveer 1,3 per 1.000 patiëntjaren.

Tijdens postmarketingervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de spontaan gerapporteerde incidentie van maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaren. De spontaan gerapporteerde incidenties van niet-melanoom-huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaren (zie rubriek 4.4).

Zeldzame postmarketing-gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met adalimumab (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met adalimumab behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve controle behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleair-antilichaamtiters hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis- en artritis psoriatica-onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op het ontstaan van lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centraal zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en artritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 6,1% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,3% van de patiënten in de controle-arm. De meeste ALAT-verhogingen kwamen voor tijdens gelijktijdig gebruik van methotrexaat. In het fase 3-klinische onderzoek kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waarbij de controleperiode varieerde van 4 tot 52 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 0,9% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,9% van de patiënten in de controle-arm.

In het fase 3-klinisch onderzoek met adalimumab werden bij patiënten met juveniele ziekte van Crohn de werkzaamheid en veiligheid tot 52 weken behandeling beoordeeld van twee op lichaamsgewicht aangepaste onderhoudsdoseringregimes na een op lichaamsgewicht aangepaste inductietherapie. Hierbij kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met plaque psoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,8% van de patiënten in de controle-arm.

Er kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor in het fase 3-onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen volwassen patiënten met uveïtis adalimumab (initiële doses van 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1) tot 80 weken met een mediane blootstelling van 166,5 dagen voor patiënten die werden behandeld met adalimumab en 105,0 dagen voor de patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van ≥3xULN kwamen hierbij voor bij 2,4% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 2,4% van de patiënten in de controle-arm.

Bij de klinische onderzoeken van alle indicaties waren patiënten met een verhoogd ALAT klachtenvrij en in de meeste gevallen waren de verhogingen voorbijgaand van aard en verdwenen gedurende de voortzetting van de behandeling. Er zijn echter ook postmarketingmeldingen van leverfalen, evenals minder ernstige leveraandoeningen die kunnen voorafgaan aan leverfalen, zoals hepatitis waaronder auto-immuunhepatitis bij patiënten die adalimumab kregen.

<u>Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine</u>

Tijdens onderzoeken bij volwassenen met de ziekte van Crohn werden hogere incidenties van maligne en ernstige infectiegerelateerde bijwerkingen gezien bij de combinatie van adalimumab en azathioprine/6-mercaptopurine in vergelijking met alleen adalimumab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen tijdens klinische onderzoeken. De hoogste geëvalueerde dosering bestond uit verschillende intraveneuze doses van 10 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met 15 maal de aanbevolen dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa (TNF-α)-remmers. ATC-code: L04AB04

Amsparity is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking van TNF door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren.

Adalimumab moduleert ook de biologische respons die wordt geïnduceerd of gereguleerd door TNF, waaronder wijzigingen in de concentraties van adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor leukocytenmigratie (ELAM-1, VCAM-1 en ICAM-1 met een IC50 van 0,1-0,2 nM).

Farmacodynamische effecten

Na behandeling met adalimumab werd er ten opzichte van het uitgangsniveau een snelle daling vastgesteld van de concentraties van de bij ontsteking optredende acutefase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)), de sedimentatiesnelheid van de erytrocyten (ESR: *erythrocyte sedimentation rate*) en serumcytokinen (IL-6) bij patiënten met reumatoïde artritis. De serumwaarden van matrixmetalloproteïnases (MMP-1 en MMP-3), die voor de remodellering van het weefsel zorgen wat leidt tot kraakbeenafbraak, waren eveneens verlaagd na toediening van adalimumab. Patiënten die met adalimumab werden behandeld vertoonden gewoonlijk een verbetering van de hematologische tekenen van chronische ontsteking.

Een snelle afname van de CRP-spiegels werd ook waargenomen bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en hidradenitis suppurativa na behandeling met adalimumab. Bij patiënten met de ziekte van Crohn werd een afname van het aantal cellen dat ontstekingsmarkers in de dikke darm tot expressie brengt waargenomen, waaronder een significante afname van de expressie van TNFα. Endoscopische onderzoeken van darmslijmvlies hebben mucosale genezing aangetoond bij patiënten die met adalimumab worden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen met reumatoïde artritis

Adalimumab is geëvalueerd bij meer dan 3.000 patiënten in alle klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis. De werkzaamheid en veiligheid van adalimumab werden beoordeeld in vijf

gerandomiseerde, dubbelblinde en goedgecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld.

In RA-onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥18 jaar oud waren, bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonden en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op 10 tot 25 mg elke week. Er werd gedurende 24 weken eenmaal per twee weken een dosis van 20, 40 of 80 mg adalimumab of placebo gegeven.

In RA-onderzoek II werden 544 patiënten geëvalueerd met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥18 jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per twee weken, afgewisseld met placebo op de andere week, of eenmaal per week toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Er waren geen andere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen toegelaten.

In RA-onderzoek III werden 619 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥18 jaar oud waren en die een ineffectieve respons hadden op doseringen van 12,5 tot 25 mg methotrexaat of intolerant waren voor eenmaal per week 10 mg methotrexaat. In dit onderzoek waren er drie groepen. De eerste kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week placebo-injecties. De tweede kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week 20 mg adalimumab. De derde groep kreeg eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab en de andere weken placebo-injecties. Na voltooiing van de eerste 52 weken werden 457 patiënten opgenomen in een open–label extensiefase waarin 40 mg adalimumab/MTX eenmaal per twee weken werd toegediend gedurende een periode van maximaal 10 jaar.

In RA-onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥18 jaar oud waren. De patiënten konden ofwel nog geen ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande antireumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflonumide, hydroxychloroquine, sulfasalazine en/of goudzouten. De patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab of placebo gedurende een periode van 24 weken.

RA-onderzoek V evalueerde 799 methotrexaat-naïeve volwassene patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekteduur minder dan 9 maanden). Deze studie evalueerde de werkzaamheid van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat als combinatietherapie, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken als monotherapie en methotrexaat als monotherapie bij vermindering van de klachten en symptomen en progressie van gewrichtsschade bij reumatoïde artritis gedurende 104 weken. Na voltooiing van de eerste 104 weken werden 497 patiënten opgenomen in een open–label extensiefase waarin 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken werd toegediend gedurende een periode van maximaal 10 jaar.

Het primaire eindpunt in RA-onderzoeken I, II en III en het secundaire eindpunt in RA-onderzoek IV was het percentage patiënten dat in week 24 of 26 een ACR 20-respons vertoonde. Het primaire eindpunt in RA-onderzoek V was het percentage patiënten dat in week 52 een ACR 50-respons vertoonde. RA-onderzoeken III en V hadden als verdere primaire eindpunten op 52 weken vertraging van de progressie van de aandoening (als bepaald d.m.v. de resultaten van röntgenonderzoek). RA-onderzoek III had tevens als primair eindpunt de wijzigingen in de kwaliteit van leven.

ACR-respons

Het percentage met adalimumab behandelde patiënten met een ACR-respons van 20, 50 en 70 was in de RA-onderzoeken I, II en III onderling consistent. Tabel 7 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg.

Tabel 7
ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken (percentage patiënten)

Respons	RA-onderzoek I[a]**		RA-onderzoek II[a]**		RA-onderzoek III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo /MTX[c] n=200	Adalimumab[b] /MTX[c] n=207
ACR 20						
6 maanden	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	24,0%	58,9%
ARC 50						
6 maanden	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 maanden	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	4,5%	23,2%

[a] RA-onderzoek I op 24 weken, RA-onderzoek II op 26 weken en RA-onderzoek III op 24 en 52 weken
[b] 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend
[c] MTX=methotrexaat
** p <0,01, adalimumab versus placebo

In RA-onderzoeken I-IV vertoonden alle afzonderlijke componenten van de ACR-responscriteria (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, beoordeling door arts en patiënt van de ziekteactiviteit en pijn, 'disability index' (HAQ)-scores en CRP (mg/dl)-waarden) een verbetering in week 24 of 26 in vergelijking met placebo. In RA-onderzoek III bleven deze verbeteringen gedurende 52 weken gehandhaafd.

In de open-label extensiefase van het RA-onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 207 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten 114 patiënten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 5 jaar. Hiervan hadden 86 patiënten (75,4%) een ACR-respons van 20; 72 patiënten (63,2%) hadden een ACR-respons van 50; en 41 patiënten (36%) hadden een ACR-respons van 70. 81 van de 207 patiënten zetten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 64 patiënten (79,0%) een ACR-respons van 20; 56 patiënten (69,1%) hadden een ACR-respons van 50; en 43 patiënten (53,1%) hadden een ACR-respons van 70.

In RA-onderzoek IV was de ACR 20-respons van patiënten behandeld met adalimumab plus standaardbehandeling statistisch significant beter dan die van patiënten behandeld met placebo plus standaardbehandeling (p <0,001).

In RA-onderzoeken I-IV behaalden met adalimumab behandelde patiënten reeds één tot twee weken na het begin van de behandeling statistisch significante ACR 20- en 50-responsen in vergelijking met placebo.

In RA-onderzoek V bij kort bestaande reumatoïde artritis-patiënten die methotrexaat-naïef waren, leidde de combinatietherapie van adalimumab met methotrexaat tot een snellere en significant hogere ACR-respons dan met methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 8).

Tabel 8
ACR-respons in RA-onderzoek V (percentage patiënten)

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

[a] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[b] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[c] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek V bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. 170 van de 542 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 154 patiënten (90,6%) een ACR-respons van 20; 127 patiënten (74,7%) hadden een ACR-respons van 50; en 102 patiënten (60,0%) hadden een ACR-respons van 70.

In week 52 behaalde 42,9% van de patiënten die behandeld werden met adalimumab/methotrexaat combinatietherapie klinische remissie (DAS28 (CRP) <2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met adalimumab monotherapie. De combinatietherapie adalimumab/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de methotrexaat (p<0,001) en adalimumab monotherapie (p<0,001) wat betreft het behalen van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matige tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie-onderzoeken waren vergelijkbaar (p=0,447). Van de 342 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar adalimumab monotherapie of adalimumab/methotrexaat combinatietherapie en in de open-label extensiestudie kwamen, voltooiden 171 patiënten 10 jaar behandeling met adalimumab. Van deze patiënten werd bij 109 patiënten (63,7%) klinische remissie gemeld na 10 jaar.

Radiografische respons

In RA-onderzoek III, waarin de met adalimumab behandelde patiënten een gemiddelde duur van reumatoïde artritis hadden van ongeveer 11 jaar, werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als een verandering in de aangepaste totale Sharp-score (TSS) en de componenten daarvan, namelijk de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingsscore (JSN). Adalimumab/methotrexaat-patiënten vertoonden een significant mindere radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 9).

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek III werd de vermindering van de progressiesnelheid van structurele schade in een subgroep van patiënten gedurende 8 en 10 jaar gehandhaafd. 81 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 8 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 48 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline. 79 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 10 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 40

geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline.

Tabel 9
Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA-onderzoek III

	Placebo /MTX[a]	Adalimumab/ MTX 40 mg eenmaal per twee weken	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% betrouwbaarheids-interval[b])	p-waarde
Totale Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Erosiescore	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN[d]-score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] methotrexaat
[b] 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab.
[c] Gebaseerd op rank-analyse
[d] Gewrichtsruimte-vernauwingsscore

In RA-onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste totale Sharp-score (zie tabel 10).

Tabel 10
Gemiddelde radiografische veranderingen in week 52 in RA-onderzoek V

	MTX n=257 (95% betrouwbaar heids-interval)	Adalimumab n=274 (95% betrouwbaar heids-interval)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% betrouwbaar-heidsinterval)	p-waarde[a]	p-waarde[b]	p-waarde[c]
Totale Sharp-score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosiescore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	< 0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

[a] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[b] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[c] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

Na 52 weken en 104 weken behandeling was het percentage patiënten zonder progressie (verandering in de aangepaste totale Sharp-score ≤0,5 t.o.v. het uitgangsniveau) significant hoger bij adalimumab/methotrexaat combinatietherapie (63,8% en 61,2% respectievelijk) in vergelijking met methotrexaat monotherapie (37,4% en 33,5% respectievelijk, p <0,001) en adalimumab monotherapie (50,7%, p <0,002 en 44,5%, p <0,001 respectievelijk).

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek V was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste totale Sharp-score respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9 bij patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd werden naar methotrexaat monotherapie, adalimumab monotherapie en de adalimumab/methotrexaat combinatietherapie. Het bijbehorende percentage patiënten zonder radiografische progressie was respectievelijk 31,3%, 23,7% en 36,7%.

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de disability index op de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt in week 52 in RA-onderzoek III. Alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index' vanaf uitgangsniveau tot maand 6 vergeleken met placebo en in RA-onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld op week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF-36) voor alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (RA-onderzoeken I, III, IV).

In RA-onderzoek III bleef de verbetering bij de meeste patiënten die verbetering in fysieke functie bereikten en hun behandeling voortzetten gehandhaafd gedurende week 520 (120 maanden) van de open-label behandeling. De verbetering van de kwaliteit van leven werd gemeten tot week 156 (36 maanden) en de verbetering werd gehandhaafd gedurende die periode.

In RA-onderzoek V was de verbetering in de HAQ-'disability index' en het fysieke gedeelte van de SF-36 groter ($p<0,001$) voor adalimumab/methotrexaat combinatietherapie versus methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52, die behouden werd tot week 104. Van de 250 patiënten die de open-label extensiestudie voltooiden, bleven de verbeteringen in fysieke functie gehandhaafd gedurende 10 jaar behandeling.

Plaque psoriasis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis (≥10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) en PASI ≥12 of ≥10) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïncludeerd in psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasisonderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetpsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

In Psoriasisonderzoek I (REVEAL) werden 1.212 patiënten onderzocht binnen drie behandelperioden. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Na 16 weken behandeling gingen patiënten die ten minste een PASI 75-respons hadden bereikt (verbetering PASI-score van ten minste 75% ten opzichte van aanvang van het onderzoek) over naar behandelperiode B en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds ≥PASI 75-respons hadden en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar actieve behandeling in behandelperiode A werden opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode C naar ofwel 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken ofwel placebo voor nog eens 19 weken. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 18,9 en de PGA-score varieerde bij aanvang van het onderzoek van "matig" (53% van de geïncludeerde proefpersonen) tot "ernstig" (41%) tot "zeer ernstig" (6%).

In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus methotrexaat (MTX) en placebo vergeleken bij 271 patiënten. Patiënten kregen gedurende 16 weken ofwel placebo, een aanvangsdosis van 7,5 mg MTX en daarna dosisverhogingen tot aan week 12 met een maximale dosis van 25 mg, ofwel een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis). Er zijn geen gegevens beschikbaar waarbij adalimumab met MTX vergeleken wordt na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een ≥PASI 50-respons bereikt hadden in week 8 en/of 12 kregen geen verdere dosisverhogingen. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de

gemiddelde PASI-score 19,7 en de PGA-score varieerde van “licht” (<1%) tot “matig” (48%) tot “ernstig” (46%) tot “zeer ernstig” (6%).

Alle patiënten die hadden deelgenomen aan fase 2- en fase 3-psoriasisonderzoeken kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een open-label extensieonderzoek, waarin adalimumab gedurende nog minimaal 108 bijkomende weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 11 en 12).

Tabel 11
Psoriasisonderzoek I (REVEAL) - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Schoon/minimaal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond
[b] p <0,001, adalimumab vs. placebo

Tabel 12
Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]

[a] p<0,001 adalimumab vs. placebo
[b] p<0,001 adalimumab vs. methotrexaat
[c] p<0,01 adalimumab vs. placebo
[d] p<0,05 adalimumab vs. methotrexaat

In Psoriasisonderzoek I vertoonde 28% van de PASI 75-responders die in week 33 opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo in vergelijking met 5% van de PASI 75-responders die in week 33 adalimumab bleven krijgen (p<0,001) “verlies van adequate respons” (PASI-score na week 33 en in of voor week 52 die resulteerde in een <PASI 50-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek met minimaal 6 punten toename in PASI-score in vergelijking met week 33). Van de patiënten die adequate respons verloren nadat ze opnieuw gerandomiseerd waren naar placebo en die vervolgens geïncludeerd werden in de open-label extensiestudie, behaalde 38% (25/66) en 55% (36/66) opnieuw PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken van hervatte behandeling.

In totaal werden 233 PASI 75-responders in week 16 en week 33 gedurende 52 weken onafgebroken met adalimumab behandeld in Psoriasisonderzoek I en vervolgden het gebruik van adalimumab in het open-label extensieonderzoek. PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” responspercentages waren bij deze patiënten respectievelijk 74,7% en 59,0% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken). In een analyse waarin alle patiënten die stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid, of bij wie de dosering werd verhoogd, werden beschouwd als non-responders. De responspercentages van PASI 75 en PGA “schoon” of

“minimaal” waren bij deze patiënten respectievelijk 69,6% en 55,7% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken).

In totaal namen 347 stabiele responders deel aan een open-label extensieonderzoek waarin de behandeling werd onderbroken en vervolgens opnieuw werd gestart. Tijdens de onderbreking keerden de symptomen van psoriasis in de loop van de tijd terug met een mediane tijd tot terugkeer (verslechtering naar PGA “matig” of slechter) van ongeveer 5 maanden. Geen van deze patiënten ervaarde een rebound gedurende de onderbreking. In totaal had 76,5% (218/285) van de patiënten die opnieuw werden behandeld een respons van PGA “schoon” of “minimaal” na 16 weken van herbehandeling, ongeacht of zij terugkeer van symptomen hadden ervaren gedurende de onderbreking (69,1%[123/178] voor patiënten die een terugkeer van symptomen hadden ervaren en 88,8% [95/107] voor patiënten die geen terugkeer van symptomen hadden ervaren tijdens de onderbreking). Het geobserveerde veiligheidsprofiel gedurende herbehandeling was vergelijkbaar met dat van vóór de onderbreking.

In week 16 werden significante verbeteringen aangetoond in de DLQI (Dermatology Life Quality Index) ten opzichte van aanvang van het onderzoek in vergelijking met placebo (Onderzoeken I en II) en MTX (Onderzoek II). In Onderzoek I waren de verbeteringen in de lichamelijke en mentale samenvattingsscores van de SF-36 ook significant in vergelijking met placebo.

In een open-label extensiestudie voor patiënten die vanwege een PASI-respons van minder dan 50% een dosisverhoging hadden gehad van 40 mg eenmaal per twee weken naar eenmaal per week 40 mg, behaalde 26,4% (92/349) en 37,8% (132/349) een PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken.

Psoriasisonderzoek III (REACH) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus placebo bij 72 patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis en hand- en/of voetpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 16 weken. In week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen een PGA “schoon” of “bijna schoon” voor handen en/of voeten in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen (respectievelijk 30,6% versus 4,3% [P=0,014]).

Psoriasisonderzoek IV vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus placebo bij 217 volwassen patiënten met matige tot ernstige nagelpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 26 weken, gevolgd door open- label behandeling met adalimumab voor 26 additionele weken. De nagelpsoriasis werd beoordeeld m.b.v de Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), de Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) en de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (zie tabel 13). Behandeling met adalimumab toonde een voordeel aan bij patiënten met nagelpsoriasis met verschillende mate van aangedaan lichaamsoppervlak (BSA≥10% (60% van de patiënten) en BSA<10% en ≥5% (40% van de patiënten)).

Tabel 13
Resultaten psoriasisonderzoek IV t.a.v. werkzaamheid in week 16, 26 en 52

Eindpunt	Week 16 Placebogecontroleerd		Week 26 Placebogecontroleerd		Week 52 Open-label
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F schoon/minimaal en ≥2 gradaties verbetering (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Veranderings-percentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, adalimumab *vs.* placebo

Met adalimumab behandelde patiënten vertoonden statistisch significante verbeteringen in week 26 in vergelijking met placebo in de DLQI.

Ziekte van Crohn bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij meer dan 1.500 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn ('Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) ≥220 en ≤450) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Gelijktijdige toediening van vaste doses aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 80% van de patiënten bleef ten minste één van deze geneesmiddelen krijgen.

Inductie van klinische remissie (gedefinieerd als CDAI <150) werd geëvalueerd in twee onderzoeken, CD-onderzoek I (CLASSIC I) en CD-onderzoek II (GAIN). In CD-onderzoek I werden 299 TNF-antagonist-naïeve patiënten gerandomiseerd naar één van vier behandelgroepen; placebo in week 0 en week 2, 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2, 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2, en 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2. In CD-onderzoek II werden 325 patiënten die geen respons meer hadden op of intolerant waren voor infliximab gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2 ofwel placebo in weken 0 en 2. De primaire non-responders werden uitgesloten van de onderzoeken en daarom werden deze patiënten niet verder geëvalueerd.

Handhaving van klinische remissie werd geëvalueerd in CD-onderzoek III (CHARM). In CD-onderzoek III ontvingen 854 patiënten in een open-label setting 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2. In week 4 werden patiënten gerandomiseerd naar 40 mg eenmaal per twee weken, 40 mg per week, of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI ≥70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroïden was toegestaan na week 8.

Inductie van remissie en responspercentages voor CD-onderzoek I en CD-onderzoek II worden weergegeven in tabel 14.

Tabel 14
Inductie van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	CD-onderzoek I: infliximab-naïeve patiënten			**CD-onderzoek II: infliximab-ervaren patiënten**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Week 4					
Klinische remissie	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinische respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-waarden zijn paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
* p<0,001
** p<0,01

Vergelijkbare remissiepercentages werden waargenomen voor het 160/80 mg- en het 80/40 mg-inductieschema in week 8 en bijwerkingen werden vaker waargenomen in de 160/80 mg-groep.

In CD-onderzoek III had 58% (499/854) van de patiënten een klinische respons in week 4 en deze patiënten werden geanalyseerd in de primaire analyse. Van degenen die in week 4 een klinische respons hadden, was 48% eerder blootgesteld aan andere TNF-antagonisten. Handhaving van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 15. Klinische remissieresultaten bleven relatief constant onafhankelijk van eerdere blootstelling aan TNF-antagonisten.

Een statistisch significante daling van ziektegerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen werd waargenomen bij adalimumab in vergelijking met placebo in week 56.

Tabel 15
Handhaving van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	Placebo	**40 mg adalimumab eenmaal per twee weken**	**40 mg adalimumab eenmaal per week**
Week 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patiënten met steroïdvrije remissie gedurende ≥90 dagen[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patiënten met steroïdvrije remissie gedurende ≥90 dagen[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p<0,001 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
** p<0,02 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
[a] Van degenen die op baseline corticosteroïden kregen

Van de patiënten die geen respons hadden in week 4 had 43% van de patiënten op de onderhoudsdosering adalimumab een respons in week 12 in vergelijking met 30% van de patiënten op de onderhoudsdosering placebo. Deze resultaten suggereren dat sommige patiënten die in week 4 nog

geen respons hebben gehad baat kunnen hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met week 12. Behandeling voortgezet tot na 12 weken resulteerde niet in significant meer responsen (zie rubriek 4.2).

117 van de 276 patiënten uit CD-onderzoek I en 272 van de 777 patiënten uit CD-onderzoeken II en III werden opgevolgd gedurende minimaal 3 jaar open-label adalimumab-behandeling. Klinische remissie werd gehandhaafd bij 88 van de 117 patiënten en 189 van de 272 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij 102 van de 117 patiënten en 233 van de 272 patiënten.

Kwaliteit van leven

In CD-onderzoek I en CD-onderzoek II werd in week 4 een statistisch significante verbetering bereikt in de totale score van de ziektespecifieke 'inflammatory bowel disease questionnaire' (IBDQ) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 80/40 mg en 160/80 mg in vergelijking met placebo. Deze verbetering werd ook in week 26 en week 56 van CD-onderzoek III gezien bij de adalimumab-behandelingsgroepen in vergelijking met de placebogroep.

Uveïtis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis, uveitis posterior en panuveïtis (patiënten met geïsoleerde uveitis anterior werden uitgesloten), in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II). Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Gelijktijdige toediening van vaste doses van een niet-biologisch immunosuppressivum werd toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten met actieve uveïtis geëvalueerd ondanks behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 60 mg/dag). Alle patiënten kregen gedurende 2 weken een standaarddosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 15.

In studie UV II werden 226 patiënten met inactieve uveïtis geëvalueerd die een chronische behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 35 mg/dag) nodig hadden op baseline om hun ziekte onder controle te houden. Vervolgens volgden de patiënten een verplicht afbouwschema met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 19.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide studies ´tijd tot falen van de behandeling´. Falen van de behandeling werd gedefinieerd door een multicomponent-resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, anterior chamber (AC) cell-score, vertroebeling glasvocht (vitrous haze - VH)-score en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (best corrected visual acuity - BCVA).

Patiënten die de studies UV I en II voltooid hadden kwamen in aanmerking voor deelname aan een niet-gecontrolleerd lange-termijn-extensiestudie met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. De patiënten mochten na week 78 de studiemedicatie blijven nemen totdat adalimumab voor hen beschikbaar was.

Klinische respons

Resultaten van beide onderzoeken toonden een statistisch significante vermindering van het risico op falen van de behandeling bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van patiënten die placebo kregen (zie tabel 16). Beide studies toonden een vroeg en aanhoudend effect van adalimumab aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 1).

Tabel 16
Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II

Analyse Behandeling	N	Falen N (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR[a]	BI 95% voor HR[a]	*P*-waarde[b]
Tijd tot alen van de behandeling in of na week 6 in studie UV I						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Tijd tot falen van de behandeling in of na week 2 in studie UV II						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NS[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

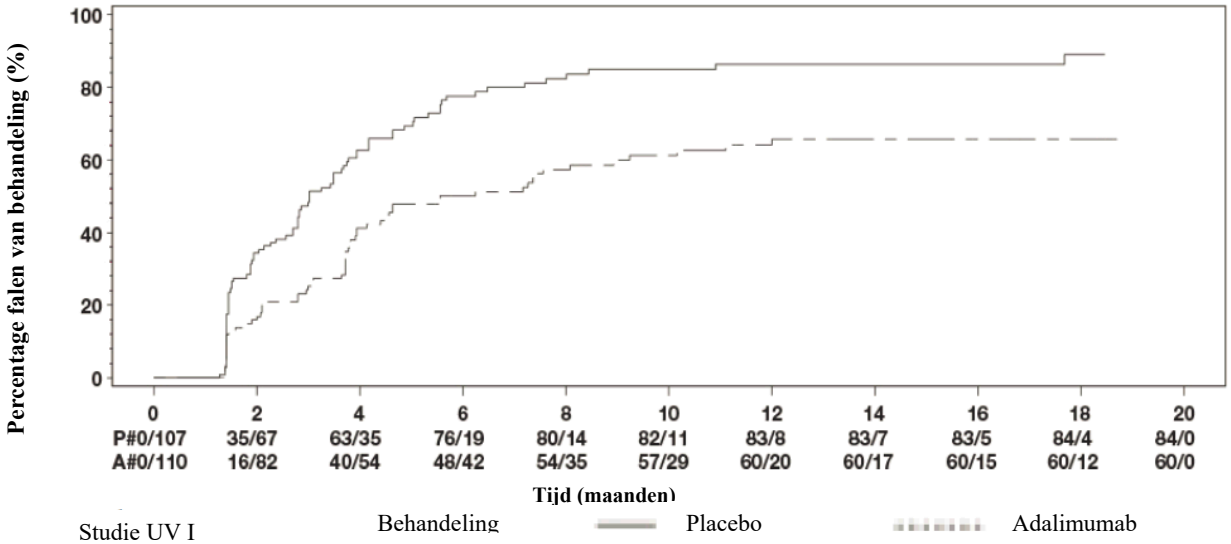
NB: falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I), of in of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen van de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

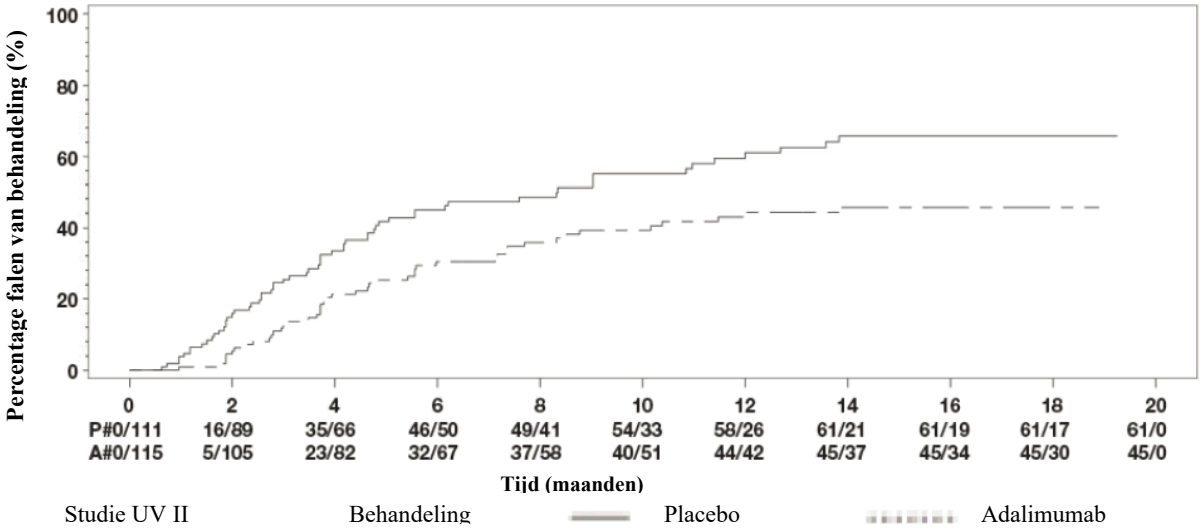
[a] HR van adalimumab versus placebo uit proportionele risicoregressie met behandeling als factor.

[b] 2-zijdige P-waarde uit de log-rank-test.

[c] NS=niet te schatten. Een gebeurtenis trad op bij minder dan de helft van de at-risk patiënten.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot het falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I) of week 2 (studie UV II)





NB: P#=Placebo (aantal gebeurtenissen/aantal met risico); A#=Adalimumab (aantal gebeurtenissen/aantal met risico).

In studie UV I werden statistisch significante verschillen ten gunste van adalimumab in vergelijking met placebo waargenomen voor elke component van falen van de behandeling. In studie UV II werden statistisch significante verschillen alleen waargenomen voor gezichtsscherpte, maar waren de andere onderdelen getalsmatig in het voordeel van adalimumab.

Van de 424 proefpersonen die aan de niet-gecontroleerde langetermijnextensie van de studies UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie) waarna zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 evalueerbare patiënten (74%) 78 weken open-label adalimumab-behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten die gelijktijdig een dosis steroïd van ≤7,5 mg per dag kregen en 178 (66,2%) patiënten die geen steroïd kregen in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior chambre (AC) cel score ≤0,5+, vertroebeling glasvocht (vitrous haze) score ≤0,5+). De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) was bij 88,6% van de ogen verbeterd of gehandhaafd (<5 letters achteruitgang) in week 78. De gegevens na week 78 waren in het algemeen consistent met deze resultaten, maar het aantal deelnemende proefpersonen nam hierna af. Van de patiënten die met de studie stopten, stopte 18% wegens bijwerkingen en 8% wegens onvoldoende respons op behandeling met adalimumab.

Kwaliteit van leven

In beide klinische studies werden door de patiënt gemelde resultaten met betrekking tot gezichtsvermogen-gerelateerd functioneren gemeten op basis van de NEI VFQ-25. Adalimumab was getalsmatig in het voordeel voor het merendeel van de subscores, met statistisch significante gemiddelde verschillen voor algeheel gezichtsvermogen, pijn in het oog, dichtbij zien, geestelijke gezondheid en totaalscore in studie UV I en voor algeheel gezichtsvermogen en geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren getalsmatig niet in het voordeel van adalimumab met betrekking tot kleurwaarneming in studie UV I en met betrekking tot kleurwaarneming, perifeer zicht en dichtbij zien in studie UV II.

Immunogeniciteit

Er kunnen zich anti-adalimumab-antilichamen ontwikkelen tijdens de behandeling met adalimumab. Vorming van anti-adalimumab-antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumab-antilichamen en het optreden van bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in twee onderzoeken (pJIA I en II) bij kinderen met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of juveniele idiopathische artritis met een polyarticulair verloop, met een variëteit aan JIA aanvangstypes (meestal reumafactor negatieve of positieve polyartritis en uitgebreide oligoartritis).

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase (OL LI) werden patiënten in twee groepen verdeeld, MTX (methotrexaat)-behandeld of niet-MTX-behandeld. Patiënten in het niet-MTX deel waren ofwel naïef voor MTX, of MTX was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gediscontinueerd. De doseringen niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en/of prednison (≤0,2 mg/kg/dag of maximaal 10 mg/dag) die patiënten kregen, bleven gelijk. In de OL LI fase kregen alle patiënten gedurende 16 weken eenmaal per twee weken 24 mg/m^2 tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase wordt weergegeven in tabel 17.

Tabel 17
Verdeling van patiënten naar leeftijd en tijdens de OL LI fase ontvangen dosering adalimumab

Leeftijdsgroep	**Aantal patiënten in de uitgangssituatie n (%)**	**Minimale, mediane en maximale dosering**
4 tot en met 7 jaar	31 (18,1)	10, 20 en 25 mg
8 tot en met 12 jaar	71 (41,5)	20, 25 en 40 mg
13 tot en met 17 jaar	69 (40,4)	25, 40 en 40 mg

Patiënten met een ACR Pedi 30 respons in week 16 kwamen in aanmerking voor randomisatie naar de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna gedurende nog 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m^2 tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van ≥30% ten opzichte van de uitgangssituatie van ≥3 van de 6 ACR Pedi kerncriteria, ≥2 actieve gewrichten, en verbetering van >30% van niet meer dan 1 van de 6 criteria. Na 32 weken of bij opvlamming van de ziekte kwamen patiënten in aanmerking om te worden geïncludeerd in de open-label extensiefase.

Tabel 18
ACR Pedi 30 respons in het JIA onderzoek

Groep	**MTX**		**Zonder MTX**	
Periode				
OL-LI 16 weken				
ACR Pedi 30 respons (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultaten v.w.b. werkzaamheid				
Dubbelblind 32 weken	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Opvlammingen van de ziekte aan het einde van de 32 weken[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]

Groep	MTX		Zonder MTX	
Periode				
Mediane tijd tot opvlamming van de ziekte	>32 weken	20 weken	>32 weken	14 weken

[a] ACR Pedi 30/50/70 responsen waren in week 48 significant hoger dan bij met placebo behandelde patiënten
[b] p=0,015
[c] p=0,031

Onder degenen die een respons hadden in week 16 (n=144) bleven de ACR Pedi 30/50/70/90 responsen tot een periode van zes jaar behouden in de open-label extensiefase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende het gehele onderzoek. In totaal werden 19 deelnemers, waarvan 11 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 4 tot en met 12 jaar waren en 8 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 13 tot en met 17 jaar waren, 6 jaar of langer behandeld.

In het algemeen was de respons beter en ontwikkelden minder patiënten antilichamen bij behandeling met de combinatie van adalimumab en MTX in vergelijking met alleen adalimumab. Op basis van deze resultaten wordt aanbevolen om adalimumab in combinatie met MTX te gebruiken en als monotherapie bij patiënten voor wie MTX-gebruik ongewenst is (zie rubriek 4.2).

pJIA II

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een open-label, multicenter onderzoek bij 32 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg) met matig tot ernstig actieve polyarticulaire JIA. De patiënten kregen 24 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg eenmaal per twee weken als enkele dosis via subcutane injectie gedurende ten minste 24 weken. Tijdens het onderzoek gebruikten de meeste kinderen gelijktijdig MTX; het gebruik van corticosteroïden of NSAID's werd minder gerapporteerd.

In week 12 en week 24 was de ACR Pedi 30 respons respectievelijk 93,5% en 90,0%, gebruikmakend van de benadering van waargenomen data. De verhouding kinderen met ACR Pedi 50/70/90 in week 12 en week 24 was respectievelijk 90,3%/61,3%/38,7% en 83,3%/73,3%/36,7%. Onder degenen die een respons hadden (ACR Pedi 30) in week 24 (n=27 van de 30 patiënten), werd de ACR Pedi 30 respons behouden tot 60 weken tijdens de OLE fase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende deze periode. In totaal werden 20 kinderen behandeld gedurende 60 weken of langer.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis-gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per 2 weken óf 24 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 40 mg óf placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label (OL) periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m^2 BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwelling niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane procentuele verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (mediane procentuele verandering -50,0%) in patiënten in de placebogroep. Gedurende de OL periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de adalimumabgroep die nog deel uitmaakten van de studie. Hoewel niet statistisch significant, vertoonde de meerderheid van de patiënten klinische verbetering in secundaire eindpunten zoals aantal plaatsen met enthesitis, aantal pijnlijke gewrichten (TJC), aantal gezwollen gewrichten (SJC), ACR Pedi 50-respons en ACR Pedi 70-respons.

Juveniele plaque psoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis (gedefinieerd als Physician's Global Assessment (PGA) ≥4 of >20% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) of >10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) met erg dikke laesies of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥20 of ≥10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle waren gebracht met topicale therapie en heliotherapie of lichttherapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 40 mg), 0,4 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 20 mg) of eenmaal per week 0,1–0,4 mg/kg methotrexaat (tot 25 mg). In week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrepons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar adalimumab 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 19
Juveniele plaque psoriasis - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken N=38**
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Schoon/minimaal[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX=methotrexaat
[b] p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX
[c] p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Bij patiënten die een PASI 75 of PGA van "schoon" of "minimaal" hadden bereikt, werd de behandeling gestaakt tot maximaal 36 weken en zij werden gemonitord op verlies van ziektecontrole (d.w.z. verergering van PGA met minimaal 2 gradaties). Patiënten werden vervolgens opnieuw behandeld met 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken gedurende 16 additionele weken. De waargenomen responspercentages tijdens herbehandeling waren vergelijkbaar met die tijdens de voorafgaande dubbelblinde periode: PASI 75 respons van 78,9% (15 van de 19 patiënten) en PGA "schoon" of "minimaal" van 52,6% (10 van de 19 patiënten).

In de open-labelperiode van het onderzoek werden de PASI 75 en PGA "schoon" of "minimaal" responsen gehandhaafd gedurende maximaal 52 extra weken zonder nieuwe veiligheidsbevindingen.

Juveniele ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en onderhoudsbehandeling met doseringen afhankelijk van het lichaamsgewicht (<40 kg of ≥40 kg) te beoordelen bij 192 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, met matige tot ernstige ziekte van Crohn gedefinieerd als *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) score >30. Patiënten dienden een ontoereikende respons te hebben gehad op conventionele behandeling voor de ziekte van Crohn (waaronder een corticosteroïde en/of een immuunmodulerend middel). Patiënten konden ook eerder geen respons meer hebben op of intolerant zijn geworden voor infliximab.

Alle patiënten kregen open-label inductiebehandeling met een dosering gebaseerd op hun lichaamsgewicht bij baseline: 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2 voor patiënten ≥40 kg en respectievelijk 80 mg en 40 mg voor patiënten <40 kg.

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien is in tabel 20.

Tabel 20
Onderhoudsdoseringsschema

Gewicht patiënt	Lage dosering	Standaard dosering
<40 kg	10 mg eenmaal per 2 weken	20 mg eenmaal per 2 weken
≥40 kg	20 mg eenmaal per 2 weken	40 mg eenmaal per 2 weken

Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek was klinische remissie in week 26, gedefinieerd als PCDAI-score ≤10.

Percentages klinische remissie en klinische respons (gedefinieerd als reductie in PCDAI-score van ten minste 15 punten ten opzichte van baseline) zijn weergegeven in tabel 21. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen zijn weergegeven in tabel 22.

Tabel 21
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
PCDAI klinische remissie en respons

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N=93	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N=95	P-waarde*
Week 26			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
Week 52			
Klinische remissie	33,3%	23,2%	0,100
Klinische respons	41,9%	28,4%	0,038

* p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.

Tabel 22
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
Discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken	P-waarde[1]
Discontinuering corticosteroïden	**N=33**	**N=38**	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immuunmodulerende middelen[2]	**N=60**	**N=57**	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie[3]	**N=15**	**N=21**	
Week 26	46,7%	38,1%	0,608
Week 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.
[2] Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden gediscontinueerd op of na week 26 naar het oordeel van de onderzoeker wanneer de patiënt voldeed aan het klinische responscriterium
[3] gedefinieerd als het sluiten van alle fistels die vanaf baseline gedurende ten minste 2 opeenvolgende bezoeken na baseline draineerden

In beide behandelgroepen werden statistisch significante toenames (verbeteringen) in Body Mass Index en groeisnelheid vanaf baseline tot week 26 en week 52 waargenomen.

In beide behandelgroepen werden ook statistisch en klinisch significante verbeteringen in de parameters voor de kwaliteit van leven vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n=100) uit het onderzoek bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn namen verder deel aan een open-label langetermijnextensiestudie. Na 5 jaar adalimumabtherapie bleef 74,0% (37/50) van de 50 patiënten die nog in de studie zaten in klinische remissie en 92,0% (46/50) van de patiënten hield een klinische respons per PCDAI.

Juveniele uveïtis

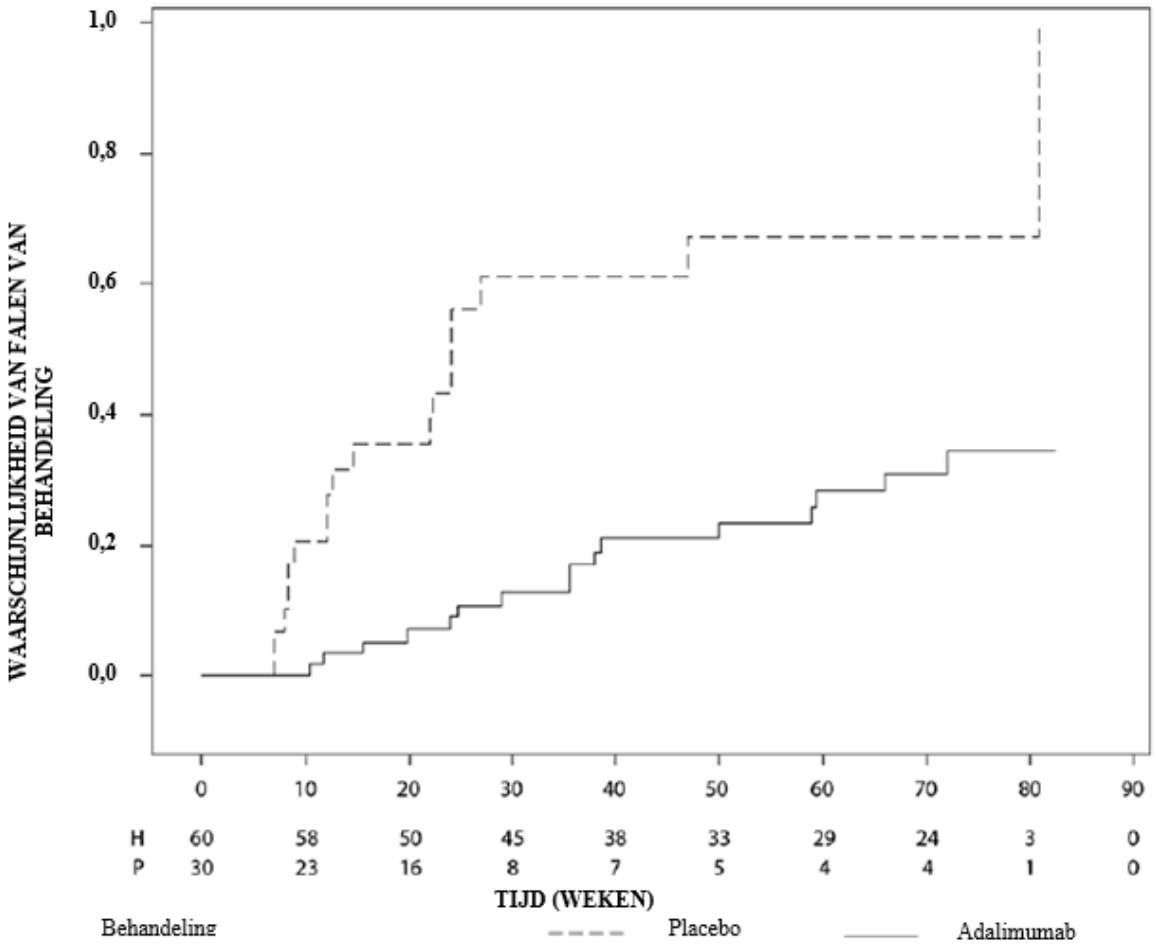
De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 90 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveitis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien <30 kg) of 40 mg adalimumab (indien ≥30 kg) eenmaal per twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

Het primaire eindpunt was ‘tijd tot falen van de behandeling’. De criteria voor falen van de behandeling waren verergering of aanhoudend uitblijven van verbetering van de oogontsteking, gedeeltelijke verbetering met optreden van aanhoudende oculaire comorbiditeiten of verergering van oculaire comorbiditeiten, niet-toegestaan gebruik van gelijktijdige medicatie, en langdurige opschorting van de behandeling.

Klinische respons

Adalimumab vertraagde de tijd tot falen van de behandeling significant in vergelijking met placebo (zie figuur 2, P<0,0001 op basis van log-rank test). De mediane tijd tot falen van de behandeling was 24,1 weken voor met placebo behandelde proefpersonen, terwijl de mediane tijd tot falen van de behandeling voor met adalimumab behandelde proefpersonen niet kon worden bepaald omdat de behandeling bij minder dan de helft van deze proefpersonen faalde. Adalimumab toonde een significante vermindering van het risico op falen van de behandeling van 75% ten opzichte van placebo, zoals blijkt uit de hazard ratio (HR=0,25 [95%-BI: 0,12; 0,49]).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot falen van de behandeling in de studie naar juveniele uveïtis



NB: P=Placebo (aantal met risico); H=Adalimumab (aantal met risico).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van 24 mg/m^2 (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar was de gemiddelde steady-state (waarden gemeten van week 20 tot week 48) dalconcentratie van adalimumab in serum 5,6±5,6 µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 10,9±5,2 µg/ml (47,7% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Bij patiënten met polyarticulaire JIA in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg die 24 mg/m^2 adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab 6,0±6,1 µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 7,9±5,6 µg/ml (71,2% CV) bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m^2 (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties (waarden gemeten in week 24) van adalimumab in serum 8,8±6,6 µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 11,8±4,3 µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 0,8 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrische patiënten met chronische plaque psoriasis was de gemiddelde±SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer 7,4±5,8 µg/ml (79% CV).

Bij pediatrische patiënten met matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn was de open-label adalimumab inductiedosering respectievelijk 160/80 mg of 80/40 mg in week 0 en week 2, afhankelijk van of het lichaamsgewicht meer of minder dan 40 kg was. In week 4 werden patiënten op basis van hun lichaamsgewicht 1:1 gerandomiseerd naar ofwel de standaarddosering (40/20 mg eenmaal per twee weken) ofwel de lage dosering (20/10 mg eenmaal per twee weken) onderhoudsbehandelingsgroep. De gemiddelde (±SD) serum-adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren 15,7±6,6 µg/ml voor patiënten ≥40 kg (160/80 mg) en 10,6±6,1 µg/ml voor patiënten <40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde (±SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering 9,5±5,6 µg/ml en voor de groep met lage dosering 3,5±2,2 µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gehandhaafd bij patiënten die gedurende 52 weken voortgezette behandeling met adalimumab eenmaal per twee weken kregen. Bij patiënten voor wie de dosering werd verhoogd van eenmaal per twee weken naar een wekelijkse dosering waren de gemiddelde (±SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, eenmaal per week) en 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg, eenmaal per week).

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtispatiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Er zijn geen klinische gegevens van blootstelling beschikbaar betreffende het gebruik van een oplaaddosis bij kinderen jonger dan 6 jaar. De voorspelde blootstellingen duiden erop dat in de afwezigheid van methotrexaat een oplaaddosis kan leiden tot een initiële toename in de systemische blootstelling.

Relatie tussen blootstelling en respons bij pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten met JIA (pJIA en ERA) is een relatie tussen blootstelling en respons vastgesteld voor plasmaconcentraties en ACR Pedi 50-respons. De schijnbare plasmaconcentratie van adalimumab die de helft van de maximale waarschijnlijkheid van een ACR Pedi 50-respons (EC50) geeft, was 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Relaties tussen blootstelling en respons voor de adalimumabconcentratie en effectiviteit bij pediatrische patiënten met ernstige chronische plaque psoriasis werden vastgesteld voor PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal”. PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” namen toe bij toenemende adalimumabconcentraties, beide met een vergelijkbare schijnbare EC50 van ongeveer 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 en 1,9-10,5 respectievelijk).

Volwassenen

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg werd in drie onderzoeken geschat op 64%. Na een enkele intraveneuze dosis van 0,25 tot 10 mg/kg waren de concentraties dosisafhankelijk. Na doseringen van 0,5 mg/kg (~40 mg), varieerde de klaring van 11 tot 15 ml/uur, het verdelingsvolume (Vss) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg circa twee weken. De adalimumab-concentraties in het synoviavocht van verschillende patiënten met reumatoïde artritis varieerden van 31% tot 96% van die in serum.

Na subcutane toediening van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis (RA) waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties respectievelijk circa 5 µg/ml (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9 µg/ml (met gelijktijdig methotrexaat). De dalwaarden voor adalimumab in serum in een steady-state-toestand namen bij benadering evenredig met de dosering toe na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per week.

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5 µg/ml tijdens een monotherapie met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 5,5 µg/ml tijdens de inductieperiode. Bij een oplaaddosis van 160 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 80 mg adalimumab in week 2 worden dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml tijdens de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 7 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg adalimumab kregen.

Bij volwassen patiënten met uveïtis resulteerde een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0, gevolgd door 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken vanaf week 1, in een gemiddelde steady-state concentratie van ongeveer 8 tot 10 µg/ml.

Populatie-farmacokinetische en farmacokinetische/farmacodynamische modellering en simulatie voorspelden een vergelijkbare blootstelling aan en effectiviteit van adalimumab bij patiënten die behandeld werden met 80 mg eenmaal per twee weken in vergelijking met 40 mg eenmaal per week (inclusief volwassen patiënten met RA, HS, UC, CD of PsO, adolescente patiënten met HS en pediatrische patiënten ≥40 kg met CD).

Eliminatie

Populatie-farmacokinetische analyses van gegevens van meer dan 1.300 RA-patiënten gaven een trend weer in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, bleken geslacht en leeftijd een minimaal effect te hebben op de adalimumab-klaring. Er zijn lagere serumconcentraties vrij adalimumab (niet gebonden aan anti-adalimumab-antilichamen, AAA) waargenomen bij patiënten met meetbare AAA's.

Lever- of nierinsufficiëntie

Adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofoetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-apen met 0, 30 en 100 mg/kg (9-17 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden noch carcinogeniciteitsonderzoeken, noch een standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, vanwege het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit tegen knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloride-monohydraat
Sucrose
Dinatriumedetaat-dihydraat

L-methionine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Een enkele Amsparity voorgevulde spuit mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 30°C gedurende maximaal 30 dagen. De spuit moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 30 dagen wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I-glas) voor eenmalig gebruik met een plunjerstopper (chloorbutylrubber) en een naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Verpakkingen van:
- 2 voorgevulde spuiten (0,4 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes; elke voorgevulde spuit zit in een blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2020
Datum van laatste verlenging: 19 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in ovariumcellen van Chinese hamsters.

Hulpstoffen met bekend effect

Amsparity 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 0,8 ml met een enkele dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof)

Heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Amsparity is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen. Amsparity kan als monotherapie worden gebruikt in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is (voor de werkzaamheid van monotherapie zie rubriek 5.1). Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 2 jaar.

Enthesitis-gerelateerde artritis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van actieve enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdragen (zie rubriek 5.1).

Juveniele plaque psoriasis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapie en lichttherapieën.

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (HS) (acne inversa) bij adolescenten vanaf 12 jaar met een ontoereikende respons op conventionele systemische HS-behandeling (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Juveniele ziekte van Crohn

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling waaronder primaire voedingstherapie en een corticosteroïd en/of een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele colitis ulcerosa

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling waaronder corticosteroïden en/of 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele uveïtis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van juveniele chronische niet-infectieuze uveitis anterior bij patiënten vanaf twee jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling of deze niet verdragen, of voor wie conventionele behandeling niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Amsparity-behandeling dient te worden geïnitieerd en plaats te vinden onder toezicht van medische specialisten met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor Amsparity is geïndiceerd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Amsparity (zie rubriek 4.4). Patiënten die behandeld worden met Amsparity dient een speciale Amsparity veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (patiëntenkaart) gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Amsparity injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, eventueel met medische follow-up wanneer dit nodig is.

Gedurende de behandeling met Amsparity moeten andere gelijktijdige behandelingen (bijv. corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen) worden geoptimaliseerd.

Dosering

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 1). Amsparity wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1
Amsparity-dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
10 kg tot <30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken.

Beschikbare data geven aan dat klinische respons meestal binnen 12 weken behandeling bereikt wordt. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Er is geen relevante toepassing van Amsparity bij patiënten jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 jaar of ouder is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 2). Amsparity wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 2
Amsparity-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot <30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken.

Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis jonger dan 6 jaar.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele plaque psoriasis

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met plaque psoriasis van 4 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 3). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 3
Amsparity-dosis voor kinderen met plaque psoriasis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot <30 kg	Aanvangsdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis
≥30 kg	Aanvangsdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis

Voortzetting van de behandeling na 16 weken dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Als herbehandeling met Amsparity geïndiceerd is, dient bovenstaande aanbeveling over de dosering en de behandelingsduur gevolgd te worden.

De veiligheid van adalimumab bij kinderen met plaque psoriasis is beoordeeld gedurende gemiddeld 13 maanden.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 4 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten (vanaf 12 jaar, met een gewicht van minstens 30 kg)

Er zijn geen klinische studies met adalimumab bij adolescente patiënten met HS gedaan.

De dosering van adalimumab bij deze patiënten is bepaald met farmacokinetische modellen en simulatie (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosis Amsparity is 80 mg in week 0 gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1 via subcutane injectie.

Bij adolescente patiënten die onvoldoende reageren op Amsparity 40 mg eenmaal per twee weken, kan verhoging van de dosering naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken worden overwogen.

Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met Amsparity worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Amsparity dagelijks een lokaal antiseptisch middel voor hun HS-laesies te gebruiken.

Voortzetting van de behandeling na 12 weken dient zorgvuldig te worden heroverwogen wanneer een patiënt nog geen respons vertoont binnen deze periode.

Als de behandeling wordt onderbroken, kan er indien nodig opnieuw worden gestart met Amsparity.

De verhouding tussen voordelen en risico's van aanhoudende langetermijnbehandeling moet regelmatig geëvalueerd worden (zie de gegevens voor volwassenen in rubriek 5.1).

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 12 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele ziekte van Crohn

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met de ziekte van Crohn van 6 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 4). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 4
Amsparity-dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Gewicht patiënt	**Inductiedosering**	**Onderhoudsdosering te beginnen in week 4**
<40 kg	• 40 mg in week0 en 20 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt:	20 mg eenmaal per twee weken

Gewicht patiënt	Inductiedosering	Onderhoudsdosering te beginnen in week 4
	• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2	
≥40 kg	• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering:
- <40 kg: 20 mg eenmaal per week
- ≥40 kg: 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken

Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden overwogen wanneer een patiënt in week 12 nog geen respons vertoont.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele colitis ulcerosa

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten van 6 tot en met 17 jaar met colitis ulcerosa is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 5). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 5
Amsparity dosis voor pediatrische patiënten met colitis ulcerosa

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4*
<40 kg	• 80 mg in week 0 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag) en • 40 mg in week 2 (gegeven als één injectie met 40 mg)	40 mg eenmaal per 2 weken
≥40 kg	• 160 mg in week 0 (gegeven als vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) en • 80 mg in week 2 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag)	80 mg eenmaal per 2 weken

* Pediatrische patiënten die 18 jaar worden tijdens behandeling met Amsparity dienen door te gaan met de hun voorgeschreven onderhoudsdosis.

Voortzetting van de behandeling na 8 weken dient zorgvuldig te worden overwogen bij patiënten die geen tekenen van een respons vertonen binnen deze tijdsperiode.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

De aanbevolen dosis Amsparity voor kinderen met uveïtis vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 6). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Voor juveniele uveïtis is er geen ervaring met de behandeling met adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

Tabel 6
Amsparity-dosis voor kinderen met uveïtis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
<30 kg	20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat

Bij initiatie van de Amsparity-behandeling kan één week voor aanvang van de onderhoudsbehandeling een oplaaddosis van 40 mg worden toegediend voor patiënten <30 kg of 80 mg voor patiënten ≥30 kg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van een oplaaddosis Amsparity bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 5.2).

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

De verhouding tussen voordelen en risico's van voortgezette langetermijnbehandeling moet jaarlijks geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Adalimumab is niet onderzocht in deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie. Een volledige gebruiksaanwijzing is te vinden in de bijsluiter.

Amsparity is in andere sterkten en toedieningsvormen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die TNF-antagonisten gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. Patiënten moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose, voor, tijdens en na de behandeling met Amsparity. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Amsparity mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen, zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose, dienen het risico en de voordelen van behandeling met Amsparity te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie Andere opportunistische infecties).

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Amsparity, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Amsparity dient te worden stopgezet als er bij een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis optreedt en een geschikte antimicrobiële of antischimmeltherapie dient te worden geïnitieerd tot de infectie onder controle is gebracht. Artsen dienen de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij het gebruik van Amsparity overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva.

Ernstige infecties

Bij patiënten die werden behandeld met adalimumab zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, veroorzaakt door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, parasitaire, virale of andere opportunistische infecties, zoals listeriose, legionellose en pneumocystose.

Andere ernstige infecties die zijn waargenomen in klinisch onderzoek zijn onder andere pneumonie, pyelonefritis, septische artritis en septikemie. Ziekenhuisopname of gevallen met fatale afloop geassocieerd met infecties zijn gemeld.

Tuberculose

Zowel reactivering als het ontstaan van tuberculose is gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Meldingen betroffen gevallen van pulmonale en extrapulmonale (d.w.z. gedisseminеerde) tuberculose.

Vóór initiatie van de behandeling met Amsparity moeten alle patiënten worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve (“latente”) tuberculose-infectie. Deze evaluatie dient een gedetailleerde medische beoordeling te omvatten van de patiëntgeschiedenis betreffende tuberculose of mogelijke eerdere blootstelling aan mensen met actieve tuberculose en vroegere en/of huidige behandeling met immunosuppressiva. Er moeten gepaste screeningtests (d.w.z. tuberculine-huidtest en röntgenopname van de borst) worden uitgevoerd bij alle patiënten (plaatselijke richtlijnen kunnen van toepassing zijn). Het is aanbevolen dat de wijze waarop deze testen zijn uitgevoerd en de resultaten ervan worden aangegeven in de Amsparity patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico’s van vals negatieve uitkomsten van tuberculine-huidtesten, vooral in ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Amsparity-behandeling niet worden geïnitieerd (zie rubriek 4.3).

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Amsparity zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico’s ervan.

Als latente tuberculose vermoed wordt, dient een arts met expertise op het gebied van de tuberculosebehandeling te worden geconsulteerd.

Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet vóór het begin van de behandeling met Amsparity gestart worden met antituberculeuze profylactische behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Amsparity bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculosetest en bij patiënten met latente of actieve tuberculose in de voorgeschiedenis, bij wie niet met zekerheid is vast te stellen dat ze adequaat zijn behandeld.

Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest bij patiënten die met adalimumab werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, trad tuberculose opnieuw op tijdens behandeling met adalimumab.

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Amsparity klachten/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie (bijvoorbeeld aanhoudend hoesten, emaciatie/gewichtsverlies, lichte koorts, lusteloosheid).

Andere opportunistische infecties

Opportunistische infecties, waaronder invasieve schimmelinfecties, zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met adalimumab. Deze infecties werden niet altijd herkend bij patiënten die TNF-antagonisten gebruikten en dit heeft geresulteerd in vertragingen bij het instellen van de adequate behandeling, met in sommige gevallen een fatale afloop.

Patiënten die klachten en symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte al dan niet gepaard gaand met shock, dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Amsparity dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een empirische antischimmeltherapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met invasieve schimmelinfecties.

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist, waaronder adalimumab en die chronisch drager zijn van dit virus (d.w.z. oppervlakte-antigeen positief). Sommige gevallen waren fataal. Patiënten dienen getest te worden op hepatitis B-infectie voordat met de behandeling met Amsparity begonnen wordt. Voor patiënten die positief voor hepatitis B-infectie worden getest, wordt consultatie met een arts met ervaring met de behandeling van hepatitis B aanbevolen.

Dragers van het hepatitis B-virus die behandeling met Amsparity nodig hebben, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van actieve infectie met het hepatitis B-virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het behandelen van patiënten die drager zijn van het hepatitis B-virus met antivirale therapie in combinatie met behandeling met TNF-antagonisten om hepatitis B-virus reactivering te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van hepatitis B optreedt, dient Amsparity te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder adalimumab, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of röntgenografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, waaronder multipele sclerose en

optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Amsparity wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Amsparity dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen zich ontwikkelt. Er is een bekende associatie tussen intermediaire uveïtis en centrale demyeliniserende aandoeningen. In patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis moet een neurologische beoordeling worden uitgevoerd voor aanvang van de Amsparity-behandeling en regelmatig tijdens de behandeling om reeds bestaande of zich ontwikkelende centrale demyeliniserende aandoeningen vast te stellen.

Allergische reacties

Tijdens klinische onderzoeken traden zelden ernstige allergische reacties geassocieerd met adalimumab op. Niet-ernstige allergische reacties op adalimumab traden tijdens klinische onderzoeken soms op. Na het toedienen van adalimumab zijn meldingen van ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, ontvangen. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van Amsparity onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Immunosuppressie

Bij een onderzoek met 64 patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met adalimumab waren er geen aanwijzingen voor onderdrukking van vertraagde hypersensitiviteit, verlaagde immunoglobulinewaarden of gewijzigde tellingen voor effector-T-, B-, en NK-cellen, monocyten/macrofagen en neutrofielen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Echter, het voorkomen hiervan was zeldzaam. In postmarketingverband zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld waren met een TNF-antagonist. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie voor reumatoïde artritis-patiënten met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie en andere maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten.

Maligniteiten, waarvan sommige fataal, zijn in postmarketingverband gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-antagonisten (start van de behandeling bij een leeftijd ≤18 jaar), waaronder adalimumab. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gemelde gevallen betroffen een variëteit van verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Er zijn zeldzame postmarketing-gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met adalimumab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is gewoonlijk fataal. Enkele van deze hepatosplenische T-cellymfomen tijdens adalimumab-gebruik, deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor inflammatoire darmziekte gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Het mogelijke risico van de combinatie van azathioprine of 6-mercaptopurine en adalimumab moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Amsparity kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Er hebben geen onderzoeken plaatsgevonden waarbij patiënten met een achtergrond van maligniteiten geïncludeerd werden of patiënten bij wie de behandeling met adalimumab werd voortgezet nadat er

zich bij hen een maligniteit had ontwikkeld. Voorzichtigheid is dus geboden bij de overweging om deze patiënten met adalimumab te behandelen (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten, en meer bepaald patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Amsparity te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom-huidkanker. Er zijn namelijk meldingen van melanoom en merkelcelcarcinoom bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten waaronder adalimumab (zie rubriek 4.8).

In een oriënterend klinisch onderzoek waarin het gebruik van een andere TNF-antagonist, infliximab, werd geëvalueerd bij patiënten met matig ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD-patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

Op basis van de huidige gegevens is het niet bekend of behandeling met adalimumab het risico op de ontwikkeling van dysplasie of colonkanker beïnvloedt. Alle patiënten met colitis ulcerosa die een verhoogd risico hebben op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met langdurige colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis) of die een voorgeschiedenis hebben van dysplasie of coloncarcinoom, dienen voorafgaand aan de behandeling en gedurende hun ziekteverloop met regelmaat te worden onderzocht op dysplasie. Deze controle dient overeenkomstig de lokale richtlijnen te bestaan uit o.a. colonoscopie en biopten.

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn gemeld in samenhang met adalimumab. Patiënten die Amsparity gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij klachten en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Amsparity dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valente pneumokokkenvaccinatie en de trivalente influenzavirusvaccinatie zijn waargenomen in een studie met 226 volwassen personen met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab of placebo. Er zijn geen gegevens bekend over de secundaire overdracht van een infectie door levende vaccins bij patiënten die adalimumab gebruiken.

Het wordt aanbevolen om kinderen, indien mogelijk, vóór het starten met de behandeling met adalimumab alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen.

Patiënten die adalimumab gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Congestief hartfalen

In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met adalimumab behandelde patiënten. Bij het gebruik van Amsparity bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid

geboden. Amsparity is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Amsparity moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Amsparity kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuunaandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Amsparity symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Amsparity niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten

In klinische onderzoeken zijn ernstige infecties gemeld na gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF-antagonist, etanercept, zonder toegevoegd voordeel vergeleken met etanercept alleen. Gezien de aard van de bijwerkingen die waargenomen werden bij de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten een vergelijkbare toxiciteit veroorzaken. Daarom wordt de combinatie van adalimumab en anakinra niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van adalimumab met andere biologische DMARD's (bijv. anakinra en abatacept) of andere TNF-antagonisten wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico op infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties (zie rubriek 4.5).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring omtrent de veiligheid van chirurgische ingrepen bij patiënten die behandeld worden met adalimumab. Er dient rekening gehouden te worden met de lange halfwaardetijd van adalimumab als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Amsparity gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is beperkte ervaring omtrent de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunnedarmobstructie

Gebrek aan respons op behandeling voor de ziekte van Crohn kan een indicatie zijn voor de aanwezigheid van een gefixeerde fibrotische vernauwing, waarvoor chirurgische behandeling noodzakelijk is. Beschikbare gegevens wijzen erop dat adalimumab vernauwingen niet verergert of veroorzaakt.

Ouderen

De frequentie van ernstige infecties tijdens adalimumab-behandeling was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar (3,7%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (1,5%). Enkele hadden een fatale uitkomst. Bijzondere aandacht voor het risico op infecties dient in acht genomen te worden bij de behandeling van ouderen.

Pediatrische patiënten

Zie Vaccinaties hierboven.

Hulpstoffen met bekend effect

Polysorbaat

Dit middel bevat polysorbaat 80. Amsparity 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 0,8 ml met een enkele dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaat 80 kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Adalimumab is onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en artritis psoriatica die adalimumab als monotherapie gebruikten en bij patiënten die gelijktijdig methotrexaat gebruikten. De aanmaak van antilichamen was lager wanneer adalimumab samen met methotrexaat werd gegeven in vergelijking met de monotherapie. Toediening van adalimumab zonder methotrexaat resulteerde in een verhoogde aanmaak van antilichamen, een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van adalimumab (zie rubriek 5.1).

De combinatie van Amsparity en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 "Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten").

De combinatie van Amsparity en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 "Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten").

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te overwegen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan gedurende ten minste vijf maanden na de laatste Amsparity-behandeling voort te zetten.

Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2.100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1.500 die in het eerste trimester waren blootgesteld, wijzen niet op een toename van het aantal misvormingen bij de pasgeborene.

In een prospectief cohortregister waren 257 vrouwen met reumatoïde artritis (RA) of de ziekte van Crohn (CD) die ten minste tijdens het eerste trimester met adalimumab waren behandeld, en 120 vrouwen met RA of CD die niet met adalimumab waren behandeld geïncludeerd. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboorteafwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboorteafwijking was 6/69 (8,7%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met RA en 5/74 (6,8%) bij de onbehandelde vrouwen met RA (niet-gecorrigeerde OR 1,31; 95%-BI 0,38-4,52) en 16/152 (10,5%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met CD en 3/32 (9,4%) bij de onbehandelde vrouwen met CD (niet-gecorrigeerde OR 1,14; 95%-BI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95%-BI 0,45-2,73) met RA en CD gecombineerd. Er waren geen duidelijke verschillen tussen de met adalimumab behandelde vrouwen en de onbehandelde vrouwen voor de secundaire eindpunten spontane abortussen, geringe geboorteafwijkingen, vroeggeboortes, lengte van de baby bij de geboorte en ernstige of opportunistische infecties. Er werden geen doodgeboortes of maligniteiten gemeld. De interpretatie van de gegevens kan zijn beïnvloed door methodologische beperkingen van de studie, waaronder de geringe steekproefgrootte en niet-gerandomiseerde opzet.

Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab (zie rubriek 5.3).

Doordat adalimumab remmend werkt op TNFα, kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen van de pasgeborene. Adalimumab mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Adalimumab kan de placenta passeren naar het serum van kinderen van vrouwen die tijdens hun zwangerschap met adalimumab worden behandeld. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit de gepubliceerde literatuur wijzen erop dat adalimumab in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden: de concentratie adalimumab in moedermelk is 0,1% tot 1% van de serumconcentratie van de moeder. Oraal toegediende immunoglobuline G-eiwitten ondergaan intestinale proteolyse en hebben een beperkte biologische beschikbaarheid. Er worden geen effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Amsparity kan dan ook tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adalimumab kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Amsparity (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Adalimumab is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9.506 patiënten in de cruciale gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande ziekte, met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis) en met axiale spondylartritis (spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), artritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In deze cruciale gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of actieve comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de cruciale studies bedroeg 5,9% voor de patiënten die adalimumab gebruikten en 5,4% voor met controle behandelde patiënten.

De meest gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen en sinusitis), reacties op de injectieplaats (erytheem, jeuk, bloeding, pijn of zwelling), hoofdpijn en skeletspierpijn.

Voor adalimumab zijn meldingen van ernstige bijwerkingen gedaan. TNF-antagonisten zoals adalimumab hebben een effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het

lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Fatale en levensbedreigende infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en TB), HBV-reactivatie en verscheidene maligniteiten (waaronder leukemie, lymfomen en HSTCL) zijn ook gemeld bij gebruik van adalimumab.

Ook zijn meldingen gedaan van ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties. Deze omvatten zeldzame gevallen van pancytopenie, aplastische anemie, centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen en meldingen van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en Stevens-Johnson-syndroom.

Pediatrische patiënten

Over het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen qua frequentie en type vergelijkbaar met de bij volwassen patiënten waargenomen bijwerkingen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De vermelde lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en op postmarketingervaring en is weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie hieronder in tabel 7: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De hoogste frequentie die werd waargenomen bij de verschillende indicaties is opgenomen. Een asterisk (*) in de 'Systeem/orgaanklasse'-kolom betekent dat aanvullende informatie elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 gevonden kan worden.

Tabel 7
Bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen*	zeer vaak	luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie)

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	vaak	systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastro-enteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorinfecties, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis[1]
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longneoplasma en schildklierneoplasma), melanoom**
	zelden	leukemie[1]
	niet bekend	hepatosplenisch T-cellymfoom[1], merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid)[1], Kaposi-sarcoom

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	zeer vaak	leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie
	vaak	leukocytose, trombocytopenie
	soms	idiopathische trombocytopenische purpura
	zelden	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypergevoeligheid, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose[1], vasculitis
	zelden	anafylaxie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, uitdroging
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, insomnia
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident[1], tremor, neuropathie
	zelden	multipele sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom)[1]
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog
	soms	dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	draaiduizeligheid
	soms	doofheid tinnitus
Hartaandoeningen*	vaak	tachycardie
	soms	myocardinfarct[1], aritmieën, congestief hartfalen
	zelden	hartstilstand

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie[1], interstitiële longaandoening, chronische obstructieve longziekte (COPD), pneumonitis, pleurale effusie[1]
	zelden	longfibrose[1]
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwelling van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie[1]
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B[1] auto-immuunhepatitis[1]
	niet bekend	leverfalen[1]
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris)[1], urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia[1], pruritus
	soms	nachtzweten, litteken

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	zelden	erythema multiforme[1], Stevens-Johnson-syndroom[1], angio-oedeem[1], cutane vasculitis[1], lichenoïde huidreactie[1]
	niet bekend	verergering van symptomen van dermatomyositis[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierpijn
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematodes
	zelden	lupusachtig syndroom[1]
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	nierfunctiestoornissen, hematurie
	soms	nycturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	zeer vaak	reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats)
	vaak	pijn op de borst, oedeem, pyrexie[1]
	soms	ontsteking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), bloedlactaatdehydrogenase verhoogd
	niet bekend	gewichtstoename[2]
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	vertraagd herstel

* nadere informatie is elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 te vinden

** inclusief aanvullende open-label onderzoeken

[1] inclusief spontane meldingen

[2] De gemiddelde gewichtsverandering vanaf baseline voor adalimumab varieerde van 0,3 kg tot 1,0 kg voor de verschillende indicaties voor volwassenen ten opzichte van (minus) -0,4 kg tot 0,4 kg voor placebo gedurende een behandelperiode van 4-6 maanden. Er werd ook een gewichtstoename van 5-6 kg waargenomen in langlopende verlengingsonderzoeken met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 1-2 jaar zonder controlegroep, met name bij patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het mechanisme achter dit effect is onduidelijk, maar zou verband kunnen houden met het ontstekingsremmende effect van adalimumab.

Hidradenitis suppurativa

Het veiligheidsprofiel voor HS-patiënten die eenmaal per week met adalimumab werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Uveïtis

Het veiligheidsprofiel voor patiënten met uveïtis die eenmaal per twee weken met adalimumab werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In de cruciale gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen traden bij 12,9% van de met adalimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats op (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn of zwelling), in vergelijking met 7,2% van de patiënten die placebo of actieve controle kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de cruciale gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen bedroeg het incidentiecijfer voor infectie 1,51 per patiëntjaar bij de met adalimumab behandelde patiënten en 1,46 per patiëntjaar bij de met placebo en actieve controle behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovensteluchtweginfecties en sinusitis. De meeste patiënten bleven op adalimumab na het verdwijnen van de infectie.

De incidentie van ernstige infecties bedroeg 0,04 per patiëntjaar bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,03 per patiëntjaar bij met placebo en actieve controle behandelde patiënten.

In gecontroleerde en open-label onderzoeken met adalimumab bij volwassenen en kinderen zijn ernstige infecties (waaronder fatale infecties, die zelden voorkwamen) gemeld, waaronder tuberculose (inclusief miliaire en extrapulmonale locaties) en invasieve opportunistische infecties (o.a. gedissemineerde of extrapulmonaire histoplasmose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kunnen duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 249 pediatrische patiënten met een blootstelling van 655,6 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis). Daarnaast zijn er geen maligniteiten waargenomen bij 192 kinderen met een blootstelling van 498,1 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab in kinderen met de ziekte van Crohn. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 77 pediatrische patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met chronische plaque psoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 93 pediatrische patiënten met een blootstelling van 65,3 patiëntjaren tijdens een adalimumab-onderzoek bij pediatrische patiënten met colitis ulcerosa. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrische patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van cruciale adalimumab-onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, andere dan lymfomen en niet-melanoom-huidkanker, geobserveerd met een incidentie

(95% betrouwbaarheidsinterval) van 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 patiëntjaren bij 5.291 met adalimumab behandelde patiënten versus een incidentie van 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 patiëntjaren bij 3.444 controlepatiënten (mediane behandelingsduur was 4,0 maanden voor adalimumab en 3,8 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom-huidcarcinomen was 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 patiëntjaren bij de met adalimumab behandelde patiënten en 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van deze onderzoeken en de lopende en afgeronde open-label extensieonderzoeken met een mediane duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten geïncludeerd waren en meer dan 26.439 patiëntjaren van therapie, is het waargenomen aantal maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom-huidcarcinomen ongeveer 8,5 per 1.000 patiëntjaren. De geobserveerde incidentie van niet-melanoom-huidcarcinomen bedraagt ongeveer 9,6 per 1.000 patiëntjaren en voor lymfomen ongeveer 1,3 per 1.000 patiëntjaren.

Tijdens postmarketingervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de spontaan gerapporteerde incidentie van maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaren. De spontaan gerapporteerde incidenties van niet-melanoom-huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaren (zie rubriek 4.4).

Zeldzame postmarketing-gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met adalimumab (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met adalimumab behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve controle behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleair-antilichaamtiters hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis- en artritis psoriatica-onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op het ontstaan van lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centraal zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en artritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 6,1% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,3% van de patiënten in de controle-arm. De meeste ALAT-verhogingen kwamen voor tijdens gelijktijdig gebruik van methotrexaat. In het fase 3-klinische onderzoek kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waarbij de controleperiode varieerde van 4 tot 52 weken, kwamen ALAT-

verhogingen van ≥3xULN voor bij 0,9% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,9% van de patiënten in de controle-arm.

In het fase 3-klinisch onderzoek met adalimumab werden bij patiënten met juveniele ziekte van Crohn de werkzaamheid en veiligheid tot 52 weken behandeling beoordeeld van twee op lichaamsgewicht aangepaste onderhoudsdoseringregimes na een op lichaamsgewicht aangepaste inductietherapie. Hierbij kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met plaque psoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,8% van de patiënten in de controle-arm.

Er kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor in het fase 3-onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen patiënten met hidradenitis suppurativa adalimumab (toegediend in initiële doses van 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2, gevolgd door wekelijkse doses van 40 mg vanaf week 4) waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 16 weken. ALAT-verhogingen van ≥3xULN kwamen voor bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,6% van de patiënten in de controle-arm.

In gecontroleerde onderzoeken kregen volwassen patiënten met uveïtis adalimumab (initiële doses van 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1) tot 80 weken met een mediane blootstelling van respectievelijk 166,5 dagen en 105,0 dagen voor de met adalimumab-behandelde patiënten en de patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van ≥3xULN kwamen hierbij voor bij 2,4% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 2,4% van de patiënten in de controle-arm.

In het gecontroleerde fase 3-onderzoek van adalimumab bij patiënten met juveniele colitis ulcerosa (N=93) waarin de werkzaamheid en veiligheid werden beoordeeld van een onderhoudsdosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken (N=31) en een onderhoudsdosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week (N=32), volgend op een voor lichaamsgewicht gecorrigeerde inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 (N=63), of een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 (N=30), kwamen ALT-verhogingen van ≥3 x ULN voor bij 1,1% (1/93) van de patiënten.

Bij de klinische onderzoeken van alle indicaties waren patiënten met een verhoogd ALAT klachtenvrij en in de meeste gevallen waren de verhogingen voorbijgaand van aard en verdwenen gedurende de voortzetting van de behandeling. Er zijn echter ook postmarketingmeldingen van leverfalen, evenals minder ernstige leveraandoeningen die kunnen voorafgaan aan leverfalen, zoals hepatitis waaronder auto-immuunhepatitis bij patiënten die adalimumab kregen.

Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine

Tijdens onderzoeken bij volwassenen met de ziekte van Crohn werden hogere incidenties van maligne en ernstige infectiegerelateerde bijwerkingen gezien bij de combinatie van adalimumab en azathioprine/6-mercaptopurine in vergelijking met alleen adalimumab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen tijdens klinische onderzoeken. De hoogste geëvalueerde dosering bestond uit verschillende intraveneuze doses van 10 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met 15 maal de aanbevolen dosis.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa (TNF-α)-remmers. ATC-code: L04AB04

Amsparity is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking van TNF door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren.

Adalimumab moduleert ook de biologische respons die wordt geïnduceerd of gereguleerd door TNF, waaronder wijzigingen in de concentraties van adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor leukocytenmigratie (ELAM-1, VCAM-1 en ICAM-1 met een IC_{50} van 0,1-0,2 nM).

Farmacodynamische effecten

Na behandeling met adalimumab werd er ten opzichte van het uitgangsniveau een snelle daling vastgesteld van de concentraties van de bij ontsteking optredende acutefase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)), de sedimentatiesnelheid van de erytrocyten (ESR: *erythrocyte sedimentation rate*) en serumcytokinen (IL-6) bij patiënten met reumatoïde artritis. De serumwaarden van matrixmetalloproteïnases (MMP-1 en MMP-3), die voor de remodellering van het weefsel zorgen wat leidt tot kraakbeenafbraak, waren eveneens verlaagd na toediening van adalimumab. Patiënten die met adalimumab werden behandeld vertoonden gewoonlijk een verbetering van de hematologische tekenen van chronische ontsteking.

Een snelle afname van de CRP-spiegels werd ook waargenomen bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en hidradenitis suppurativa na behandeling met adalimumab. Bij patiënten met de ziekte van Crohn werd een afname van het aantal cellen dat ontstekingsmarkers in de dikke darm tot expressie brengt waargenomen, waaronder een significante afname van de expressie van TNFα. Endoscopische onderzoeken van darmslijmvlies hebben mucosale genezing aangetoond bij patiënten die met adalimumab worden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen met reumatoïde artritis

Adalimumab is geëvalueerd bij meer dan 3.000 patiënten in alle klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis. De werkzaamheid en veiligheid van adalimumab werden beoordeeld in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde en goedgecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld.

In RA-onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥18 jaar oud waren, bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot

25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonden en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op 10 tot 25 mg elke week. Er werd gedurende 24 weken eenmaal per twee weken een dosis van 20, 40 of 80 mg adalimumab of placebo gegeven.

In RA-onderzoek II werden 544 patiënten geëvalueerd met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥18 jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per twee weken, afgewisseld met placebo op de andere week, of eenmaal per week toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Er waren geen andere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen toegelaten.

In RA-onderzoek III werden 619 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥18 jaar oud waren en die een ineffectieve respons hadden op doseringen van 12,5 tot 25 mg methotrexaat of intolerant waren voor eenmaal per week 10 mg methotrexaat. In dit onderzoek waren er drie groepen. De eerste kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week placebo-injecties. De tweede kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week 20 mg adalimumab. De derde groep kreeg eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab en de andere weken placebo-injecties. Na voltooiing van de eerste 52 weken werden 457 patiënten opgenomen in een open–label extensiefase waarin 40 mg adalimumab/MTX eenmaal per twee weken werd toegediend gedurende een periode van maximaal 10 jaar.

In RA-onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥18 jaar oud waren. De patiënten konden ofwel nog geen ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande antireumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflonumide, hydroxychloroquine, sulfasalazine en/of goudzouten. De patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab of placebo gedurende een periode van 24 weken.

RA-onderzoek V evalueerde 799 methotrexaat-naïeve volwassene patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekteduur minder dan 9 maanden). Deze studie evalueerde de werkzaamheid van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat als combinatietherapie, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken als monotherapie en methotrexaat als monotherapie bij vermindering van de klachten en symptomen en progressie van gewrichtsschade bij reumatoïde artritis gedurende 104 weken. Na voltooiing van de eerste 104 weken werden 497 patiënten opgenomen in een open–label extensiefase waarin 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken werd toegediend gedurende een periode van maximaal 10 jaar.

Het primaire eindpunt in RA-onderzoeken I, II en III en het secundaire eindpunt in RA-onderzoek IV was het percentage patiënten dat in week 24 of 26 een ACR 20-respons vertoonde. Het primaire eindpunt in RA-onderzoek V was het percentage patiënten dat in week 52 een ACR 50-respons vertoonde. RA-onderzoeken III en V hadden als verdere primaire eindpunten op 52 weken vertraging van de progressie van de aandoening (als bepaald d.m.v. de resultaten van röntgenonderzoek). RA-onderzoek III had tevens als primair eindpunt de wijzigingen in de kwaliteit van leven.

ACR-respons

Het percentage met adalimumab behandelde patiënten met een ACR-respons van 20, 50 en 70 was in de RA-onderzoeken I, II en III onderling consistent. Tabel 8 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg.

Tabel 8
ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken (percentage patiënten)

Respons	RA-onderzoek I[a]**		RA-onderzoek II[a]**		RA-onderzoek III[a]**	
	Placebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/MTX[c] n=63	Placebo n=110	Adalimumab[b] n=113	Placebo/ MTX[c] n=200	Adalimumab[b] /MTX[c] n=207
ACR 20						
6 maanden	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	24,0%	58,9%
ARC 50						
6 maanden	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 maanden	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	4,5%	23,2%

[a] RA-onderzoek I op 24 weken, RA-onderzoek II op 26 weken en RA-onderzoek III op 24 en 52 weken
[b] 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend
[c] MTX=methotrexaat
** $p < 0,01$, adalimumab versus placebo

In RA-onderzoeken I-IV vertoonden alle afzonderlijke componenten van de ACR-responscriteria (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, beoordeling door arts en patiënt van de ziekteactiviteit en pijn, 'disability index' (HAQ)-scores en CRP (mg/dl)-waarden) een verbetering in week 24 of 26 in vergelijking met placebo. In RA-onderzoek III bleven deze verbeteringen gedurende 52 weken gehandhaafd.

In de open-label extensiefase van het RA-onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 207 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten 114 patiënten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 5 jaar. Hiervan hadden 86 patiënten (75,4%) een ACR-respons van 20; 72 patiënten (63,2%) hadden een ACR-respons van 50; en 41 patiënten (36%) hadden een ACR-respons van 70. 81 van de 207 patiënten zetten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 64 patiënten (79,0%) een ACR-respons van 20; 56 patiënten (69,1%) hadden een ACR-respons van 50; en 43 patiënten (53,1%) hadden een ACR-respons van 70.

In RA-onderzoek IV was de ACR 20-respons van patiënten behandeld met adalimumab plus standaardbehandeling statistisch significant beter dan die van patiënten behandeld met placebo plus standaardbehandeling ($p < 0,001$).

In RA-onderzoeken I-IV behaalden met adalimumab behandelde patiënten reeds één tot twee weken na het begin van de behandeling statistisch significante ACR 20- en 50-responsen in vergelijking met placebo.

In RA-onderzoek V bij kort bestaande reumatoïde artritis-patiënten die methotrexaat-naïef waren, leidde de combinatietherapie van adalimumab met methotrexaat tot een snellere en significant hogere ACR-respons dan met methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 9).

Tabel 9
ACR-respons in RA-onderzoek V (percentage patiënten)

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

[a] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[b] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[c] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek V bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten 170 patiënten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 154 patiënten (90,6%) een ACR-respons van 20; 127 patiënten (74,7%) hadden een ACR-respons van 50; en 102 patiënten (60,0%) hadden een ACR-respons van 70.

In week 52 behaalde 42,9% van de patiënten die behandeld werden met adalimumab/methotrexaat combinatietherapie klinische remissie (DAS28 (CRP)<2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met adalimumab monotherapie. De combinatietherapie adalimumab/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de methotrexaat (p<0,001) en adalimumab monotherapie (p<0,001) wat betreft het behalen van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matige tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie-onderzoeken waren vergelijkbaar (p=0,447). Van de 342 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar adalimumab monotherapie of adalimumab/methotrexaat combinatietherapie en in de open-label extensiestudie kwamen, voltooiden 171 patiënten 10 jaar behandeling met adalimumab. Van deze patiënten werd bij 109 patiënten (63,7%) klinische remissie gemeld na 10 jaar.

Radiografische respons

In RA-onderzoek III, waarin de met adalimumab behandelde patiënten een gemiddelde duur van reumatoïde artritis hadden van ongeveer 11 jaar, werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als een verandering in de aangepaste totale Sharp-score (TSS) en de componenten daarvan, namelijk de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingsscore (JSN). Adalimumab/methotrexaat-patiënten vertoonden een significant mindere radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 10).

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek III werd de vermindering van de progressiesnelheid van structurele schade in een subgroep van patiënten gedurende 8 en 10 jaar gehandhaafd. 81 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 8 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 48 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline. 79 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 10 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden

40 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline.

Tabel 10
Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA-onderzoek III

	Placebo /MTX[a]	Adalimumab/ MTX 40 mg eenmaal per twee weken	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% betrouwbaarheids-interval[b])	p-waarde
Totale Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Erosiescore	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN[d]-score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] methotrexaat
[b] 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab.
[c] Gebaseerd op rank-analyse
[d] Gewrichtsruimte-vernauwingsscore

In RA-onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste totale Sharp-score (zie tabel 11).

Tabel 11
Gemiddelde radiografische veranderingen in week 52 in RA-onderzoek V

	MTX N=257 (95% betrouwbaar heids-interval)	Adalimumab N=274 (95% betrouwbaar heids-interval)	Adalimumab/ MTX N=268 (95% betrouwbaar-heidsinterval)	p-waarde[a]	p-waarde[b]	p-waarde[c]
Totale Sharp-score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosiescore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

[a] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[b] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[c] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

Na 52 weken en 104 weken behandeling was het percentage patiënten zonder progressie (verandering in de aangepaste totale Sharp-score ≤0,5 t.o.v. het uitgangsniveau) significant hoger bij adalimumab/methotrexaat combinatietherapie (63,8% en 61,2% respectievelijk) in vergelijking met methotrexaat monotherapie (37,4% en 33,5% respectievelijk, p<0,001) en adalimumab monotherapie (50,7%, p<0,002 en 44,5%, p<0,001 respectievelijk).

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek V was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste totale Sharp-score respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9 bij patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd werden naar methotrexaat monotherapie, adalimumab monotherapie en de adalimumab/methotrexaat combinatietherapie. Het bijbehorende percentage patiënten zonder radiografische progressie was respectievelijk 31,3%, 23,7% en 36,7%.

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de disability index op de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt in week 52 in RA-onderzoek III. Alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index' vanaf uitgangsniveau tot maand 6 vergeleken met placebo en in RA-onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld op week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (RA-onderzoeken I, III, IV).

In RA-onderzoek III bleef de verbetering bij de meeste patiënten die verbetering in fysieke functie bereikten en hun behandeling voortzetten gehandhaafd gedurende week 520 (120 maanden) van de open-label behandeling. De verbetering van de kwaliteit van leven werd gemeten tot week 156 (36 maanden) en de verbetering werd gehandhaafd gedurende die periode.

In RA-onderzoek V was de verbetering in de HAQ-'disability index' en het fysieke gedeelte van de SF 36 groter ($p<0,001$) voor adalimumab/methotrexaat combinatietherapie versus methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52, die behouden werd tot week 104. Van de 250 patiënten die de open-label extensiestudie voltooiden, bleven de verbeteringen in fysieke functie gehandhaafd gedurende 10 jaar behandeling.

Plaque psoriasis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis (≥10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) en PASI ≥ 2 of ≥10) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïncludeerd in psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasisonderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetpsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

In Psoriasisonderzoek I (REVEAL) werden 1.212 patiënten onderzocht binnen drie behandelperioden. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Na 16 weken behandeling gingen patiënten die ten minste een PASI 75-respons hadden bereikt (verbetering PASI-score van ten minste 75% ten opzichte van aanvang van het onderzoek) over naar behandelperiode B en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds ≥PASI 75-respons hadden en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar actieve behandeling in behandelperiode A werden opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode C naar ofwel 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken ofwel placebo voor nog eens 19 weken. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 18,9 en de PGA-score varieerde bij aanvang van het onderzoek van "matig" (53% van de geïncludeerde proefpersonen) tot "ernstig" (41%) tot "zeer ernstig" (6%).

In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus methotrexaat (MTX) en placebo vergeleken bij 271 patiënten. Patiënten kregen gedurende 16 weken ofwel placebo, een aanvangsdosis van 7,5 mg MTX en daarna dosisverhogingen tot aan week 12 met een maximale dosis van 25 mg, ofwel een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis). Er zijn geen gegevens beschikbaar waarbij adalimumab met MTX vergeleken wordt na meer dan 16 weken

behandeling. Patiënten die MTX kregen en een ≥PASI 50-respons bereikt hadden in week 8 en/of 12 kregen geen verdere dosisverhogingen. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 19,7 en de PGA-score varieerde van "licht" (<1%) tot "matig" (48%) tot "ernstig" (46%) tot "zeer ernstig" (6%).

Alle patiënten die hadden deelgenomen aan fase 2- en fase 3-psoriasisonderzoeken kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een open-label extensieonderzoek, waarin adalimumab gedurende nog minimaal 108 bijkomende weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 12 en 13).

Tabel 12
Psoriasisonderzoek I (REVEAL) - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Schoon/minimaal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond
[b] p<0,001, adalimumab vs. placebo

Tabel 13
Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]

[a] p<0,001 adalimumab vs. placebo
[b] p<0,001 adalimumab vs. methotrexaat
[c] p<0,01 adalimumab vs. placebo
[d] p<0,05 adalimumab vs. methotrexaat

In Psoriasisonderzoek I vertoonde 28% van de PASI 75-responders die in week 33 opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo in vergelijking met 5% van de PASI 75-responders die in week 33 adalimumab bleven krijgen (p<0,001) "verlies van adequate respons" (PASI-score na week 33 en in of voor week 52 die resulteerde in een <PASI 50-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek met minimaal 6 punten toename in PASI-score in vergelijking met week 33). Van de patiënten die adequate respons verloren nadat ze opnieuw gerandomiseerd waren naar placebo en die vervolgens geïncludeerd werden in de open-label extensiestudie, behaalde 38% (25/66) en 55% (36/66) opnieuw PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken van hervatte behandeling.

In totaal werden 233 PASI 75-responders in week 16 en week 33 gedurende 52 weken onafgebroken met adalimumab behandeld in Psoriasisonderzoek I en vervolgden het gebruik van adalimumab in het open-label extensieonderzoek. PASI 75 en PGA "schoon" of "minimaal" responspercentages waren bij deze patiënten respectievelijk 74,7% en 59,0% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken). In een analyse waarin alle patiënten die stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid, of bij wie de dosering werd verhoogd,

werden beschouwd als non-responders. De responspercentages van PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” waren bij deze patiënten respectievelijk 69,6% en 55,7% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken).

In totaal namen 347 stabiele responders deel aan een open-label extensieonderzoek waarin de behandeling werd onderbroken en vervolgens opnieuw werd gestart. Tijdens de onderbreking keerden de symptomen van psoriasis in de loop van de tijd terug met een mediane tijd tot terugkeer (verslechtering naar PGA “matig” of slechter) van ongeveer 5 maanden. Geen van deze patiënten ervaarde een rebound gedurende de onderbreking. In totaal had 76,5% (218/285) van de patiënten die opnieuw werden behandeld een respons van PGA “schoon” of “minimaal” na 16 weken van herbehandeling, ongeacht of zij terugkeer van symptomen hadden ervaren gedurende de onderbreking (69,1%[123/178] voor patiënten die een terugkeer van symptomen hadden ervaren en 88,8% [95/107] voor patiënten die geen terugkeer van symptomen hadden ervaren tijdens de onderbreking). Het geobserveerde veiligheidsprofiel gedurende herbehandeling was vergelijkbaar met dat van vóór de onderbreking.

In week16 werden significante verbeteringen aangetoond in de DLQI (Dermatology Life Quality Index) ten opzichte van aanvang van het onderzoek in vergelijking met placebo (Onderzoeken I en II) en MTX (Onderzoek II). In Onderzoek I waren de verbeteringen in de lichamelijke en mentale samenvattingsscores van de SF-36 ook significant in vergelijking met placebo.

In een open-label extensiestudie voor patiënten die vanwege een PASI-respons van minder dan 50% een dosisverhoging hadden gehad van 40 mg eenmaal per twee weken naar eenmaal per week 40 mg, behaalde 26,4% (92/349) en 37,8% (132/349) een PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken.

Psoriasisonderzoek III (REACH) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus placebo bij 72 patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis en hand- en/of voetpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 16 weken. In week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen een PGA “schoon” of “bijna schoon” voor handen en/of voeten in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen (respectievelijk 30,6% versus 4,3% [P=0,014]).

Psoriasisonderzoek IV vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus placebo bij 217 volwassen patiënten met matige tot ernstige nagelpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 26 weken, gevolgd door open- label behandeling met adalimumab voor 26 additionele weken. De nagelpsoriasis werd beoordeeld m.b.v de Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), de Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) en de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (zie tabel 14). Behandeling met adalimumab toonde een voordeel aan bij patiënten met nagelpsoriasis met verschillende mate van aangedaan lichaamsoppervlak (BSA≥10% (60% van de patiënten) en BSA <10% en ≥5% (40% van de patiënten)).

Tabel 14
Resultaten psoriasisonderzoek IV t.a.v. werkzaamheid in week 16, 26 en 52

Eindpunt	Week 16 Placebogecontroleerd		Week 26 Placebogecontroleerd		Week 52 Open-label
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F schoon/minimaal en ≥2 gradaties verbetering (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Veranderings-percentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, adalimumab *vs.* placebo

Met adalimumab behandelde patiënten vertoonden statistisch significante verbeteringen in week 26 in vergelijking met placebo in de DLQI.

Hidradenitis suppurativa bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken en in een open-label extensiestudie bij volwassen patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (HS) die intolerant waren voor, een contra-indicatie hadden voor of een ontoereikende respons hadden op een ten minste 3 maanden durende onderzoeksbehandeling met systemische antibiotica. De patiënten in HS-I en HS-II hadden Hurley stadium II of III met ten minste 3 abcessen of inflammatoire noduli.

In het HS-I (PIONEER I)-onderzoek werden 307 patiënten geëvalueerd in 2 behandelperiodes. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een startdosis van 160 mg in week 0, 80 mg in week 2 en eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. Gelijktijdig gebruik van antibiotica was tijdens het onderzoek niet toegestaan. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die adalimumab hadden gekregen in behandelperiode A opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week adalimumab 40 mg, eenmaal per twee weken adalimumab 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eenmaal per week 40 mg adalimumab.

In het HS-II (PIONEER II)-onderzoek werden 326 patiënten geëvalueerd in 2 behandelperiodes. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een startdosis van 160 mg in week 0, 80 mg in week 2 en eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. 19,3% van de patiënten zette tijdens het onderzoek de behandeling met de baseline orale antibiotica voort. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die adalimumab hadden gekregen in behandelperiode A opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week adalimumab 40 mg, eenmaal per twee weken adalimumab 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eveneens placebo.

Patiënten die aan de HS-I- en HS-II-onderzoeken deelnamen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een open-label extensieonderzoek waarin iedere week 40 mg adalimumab werd toegediend. De

gemiddelde blootstelling in de totale adalimumab-populatie was 762 dagen. In alle 3 de studies gebruikten de patiënten dagelijks een lokaal antiseptisch middel.

Klinische respons

Er werd een afname van de inflammatoire laesies en preventie van een verslechtering van de abcessen en drainerende fistels vastgesteld met behulp van de Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; minimaal 50% afname in het totale aantal abcessen en inflammatoire noduli en geen stijging in aantal abcessen en aantal drainerende fistels ten opzichte van baseline). Er werd met een numerieke beoordelingsschaal een afname van de HS-gerelateerde huidpijn beoordeeld bij patiënten die in de studie kwamen met een aanvankelijke baselinescore van 3 of hoger op een 11-puntsschaal.

In week 12 was het aantal met adalimumab behandelde patiënten dat HiSCR bereikte significant hoger dan het aantal placebopatiënten dat HiSCR bereikte. In week 12 ervaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 15). Patiënten die met adalimumab werden behandeld, hadden gedurende de eerste 12 weken van de behandeling een significant lager risico op opvlamming van de ziekte.

Tabel 15
Werkzaamheidsresultaten na 12 weken, HS-I- en HS-II-onderzoek

	HS-I-onderzoek		**HS-II-onderzoek**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg wekelijks**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg wekelijks**
Hidradenitis suppurativa Klinische respons (HiSCR)[a]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)***
≥30% afname van huidpijn[b]	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***

* P<0,05, ****P* < 0,001, adalimumab versus placebo

[a] Onder alle gerandomiseerde patiënten.

[b] Onder patiënten met een HS-gerelateerde huidpijnbeoordeling bij baseline van ≥3, gebaseerd op numerieke beoordelingsschaal 0-10; 0=geen huidpijn, 10=ondragelijke pijn of ergst denkbare pijn.

Behandeling met eenmaal per week adalimumab 40 mg reduceerde significant het risico op een verergering van abcessen en drainerende fistels. In de eerste 12 weken van onderzoeken HS-I en HS-II ervaarden ongeveer tweemaal zoveel patiënten in de placebogroep verergering van de abcessen (respectievelijk 23,0% versus 11,4%) en drainerende fistels (respectievelijk 30,0% versus 13,9%) vergeleken met de adalimumab-groep.

Er werden in week 12 ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo grotere verbeteringen aangetoond in huidspecifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door de Dermatology Life Quality Index (DLQI; HS-I- en HS-II-onderzoek), algehele patiënttevredenheid met de medicatiebehandeling zoals gemeten door de Treatment Satisfaction Questionnaire – medicatie (TSQM; HS-I- en HS-II-onderzoek) en lichamelijke gezondheid zoals gemeten door de samenvattingsscore van de lichamelijke component van de SF-36 (HS-I-onderzoek).

Bij patiënten die in week 12 minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week adalimumab 40 mg vertoonden, was in week 36 de HiSCR-score hoger bij patiënten die doorgingen met eenmaal per week adalimumab dan bij patiënten bij wie de doseringsfrequentie was verlaagd naar eenmaal per twee weken of bij wie de behandeling was gestaakt (zie tabel 16).

Tabel 16
Deel van patiënten[a] die HiSCR[b] bereikten in week 24 en 36 nadat na adalimumab in week 12 de wekelijkse behandeling opnieuw was toegewezen

	Placebo (behandeling gestaakt) N=73	Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=70	Adalimumab 40 mg eenmaal per week N=70
Week 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Week 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week adalimumab 40 mg na 12 weken behandeling.

[b] Patiënten die voldeden aan protocolspecifieke criteria voor 'verlies van respons' of 'geen verbetering' moesten de onderzoeken verlaten en werden gerekend tot de non-responders.

Van de patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons in week 12 en die de wekelijkse dosering van adalimumab voortzetten, was het HiSCR-percentage in week 48 68,3% en in week 96 65,1%. Langere-termijnbehandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per week gedurende 96 weken resulteerde niet in nieuwe veiligheidsbevindingen.

Van de patiënten bij wie de adalimumab-behandeling in week 12 werd gestaakt in onderzoeken HS-I en HS-II, was 12 weken na herintroductie van eenmaal per week adalimumab 40 mg het HiSCR-percentage terug op het niveau vergelijkbaar met het niveau dat werd gezien voor het staken (56,0%).

Ziekte van Crohn bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij meer dan 1.500 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn ('Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) ≥220 en ≤450) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Gelijktijdige toediening van vaste doses aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 80% van de patiënten bleef ten minste één van deze geneesmiddelen krijgen.

Inductie van klinische remissie (gedefinieerd als CDAI <150) werd geëvalueerd in twee onderzoeken, CD-onderzoek I (CLASSIC I) en CD-onderzoek II (GAIN). In CD-onderzoek I werden 299 TNF-antagonist-naïeve patiënten gerandomiseerd naar één van vier behandelgroepen; placebo in week 0 en week 2, 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2, 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2, en 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2. In CD-onderzoek II werden 325 patiënten die geen respons meer hadden op of intolerant waren voor infliximab gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2 ofwel placebo in weken 0 en 2. De primaire non-responders werden uitgesloten van de onderzoeken en daarom werden deze patiënten niet verder geëvalueerd.

Handhaving van klinische remissie werd geëvalueerd in CD-onderzoek III (CHARM). In CD-onderzoek III ontvingen 854 patiënten in een open-label setting 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2. In week 4 werden patiënten gerandomiseerd naar 40 mg eenmaal per twee weken, 40 mg per week, of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI ≥70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroïden was toegestaan na week 8.

Inductie van remissie en responspercentages voor CD-onderzoek I en CD-onderzoek II worden weergegeven in tabel 17.

Tabel 17
Inductie van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	CD-onderzoek I: infliximab-naïeve patiënten			**CD-onderzoek II: infliximab-ervaren patiënten**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Week 4					
Klinische remissie	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinische respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-waarden zijn paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
* p<0,001
** p<0,01

Vergelijkbare remissiepercentages werden waargenomen voor het 160/80 mg- en het 80/40 mg-inductieschema in week 8 en bijwerkingen werden vaker waargenomen in de 160/80 mg-groep.

In CD-onderzoek III had 58% (499/854) van de patiënten een klinische respons in week 4 en deze patiënten werden geanalyseerd in de primaire analyse. Van degenen die in week 4 een klinische respons hadden, was 48% eerder blootgesteld aan andere TNF-antagonisten. Handhaving van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 18. Klinische remissieresultaten bleven relatief constant onafhankelijk van eerdere blootstelling aan TNF-antagonisten.

Een statistisch significante daling van ziektegerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen werd waargenomen bij adalimumab in vergelijking met placebo in week 56.

Tabel 18
Handhaving van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	Placebo	**40 mg adalimumab eenmaal per twee weken**	**40 mg adalimumab eenmaal per week**
Week 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patiënten met steroïdvrije remissie gedurende ≥ 90 dagen[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patiënten met steroïdvrije remissie gedurende ≥ 90 dagen[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p <0,001 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
** p <0,02 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
[a] Van degenen die op baseline corticosteroïden kregen

Van de patiënten die geen respons hadden in week 4, had 43% van de patiënten op de onderhoudsdosering adalimumab een respons in week 12 in vergelijking met 30% van de patiënten op de onderhoudsdosering placebo. Deze resultaten suggereren dat sommige patiënten die in week 4 nog geen respons hebben gehad baat kunnen hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met

week 12. Behandeling voortgezet tot na 12 weken resulteerde niet in significant meer responsen (zie rubriek 4.2).

117 van de 276 patiënten uit CD-onderzoek I en 272 van de 777 patiënten uit CD-onderzoeken II en III werden opgevolgd gedurende minimaal 3 jaar open-label adalimumab-behandeling. Klinische remissie werd gehandhaafd bij 88 van de 117 patiënten en 189 van de 272 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij 102 van de 117 patiënten en 233 van de 272 patiënten.

Kwaliteit van leven

In CD-onderzoek I en CD-onderzoek II werd in week 4 een statistisch significante verbetering bereikt in de totale score van de ziektespecifieke 'inflammatory bowel disease questionnaire' (IBDQ) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 80/40 mg en 160/80 mg in vergelijking met placebo. Deze verbetering werd ook in week 26 en week 56 van CD-onderzoek III gezien bij de adalimumab-behandelingsgroepen in vergelijking met de placebogroep.

Uveïtis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis, uveitis posterior en panuveïtis (patiënten met geïsoleerde uveitis anterior werden uitgesloten), in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II). Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Gelijktijdige toediening van vaste doses van een niet-biologisch immunosuppressivum werd toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten met actieve uveïtis geëvalueerd ondanks behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 60 mg/dag). Alle patiënten kregen gedurende 2 weken een standaarddosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 15.

In studie UV II werden 226 patiënten met inactieve uveïtis geëvalueerd die een chronische behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 35 mg/dag) nodig hadden op baseline om hun ziekte onder controle te houden. Vervolgens volgden de patiënten een verplicht afbouwschema met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 19.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide studies ´tijd tot falen van de behandeling´. Falen van de behandeling werd gedefinieerd door een multicomponent-resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, anterior chamber (AC) cell-score, vertroebeling glasvocht (vitrous haze - VH)-score en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (best corrected visual acuity - BCVA).

Patiënten die de studies UV I en II voltooid hadden kwamen in aanmerking voor deelname aan een niet-gecontrolleerd lange-termijn-extensiestudie met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. De patiënten mochten na week 78 de studiemedicatie blijven nemen totdat adalimumab voor hen beschikbaar was.

Klinische respons

Resultaten van beide onderzoeken toonden een statistisch significante vermindering van het risico op falen van de behandeling bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van patiënten die placebo kregen (zie tabel 19). Beide studies toonden een vroeg en aanhoudend effect van adalimumab aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 1).

Tabel 19
Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II

Analyse Behandeling	N	Falen N (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR[a]	BI 95% voor HR[a]	*P*-waarde[b]
Tijd tot falen van de behandeling in of na week 6 in studie UV I						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Tijd tot falen van de behandeling in of na week 2 in studie UV II						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NS[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

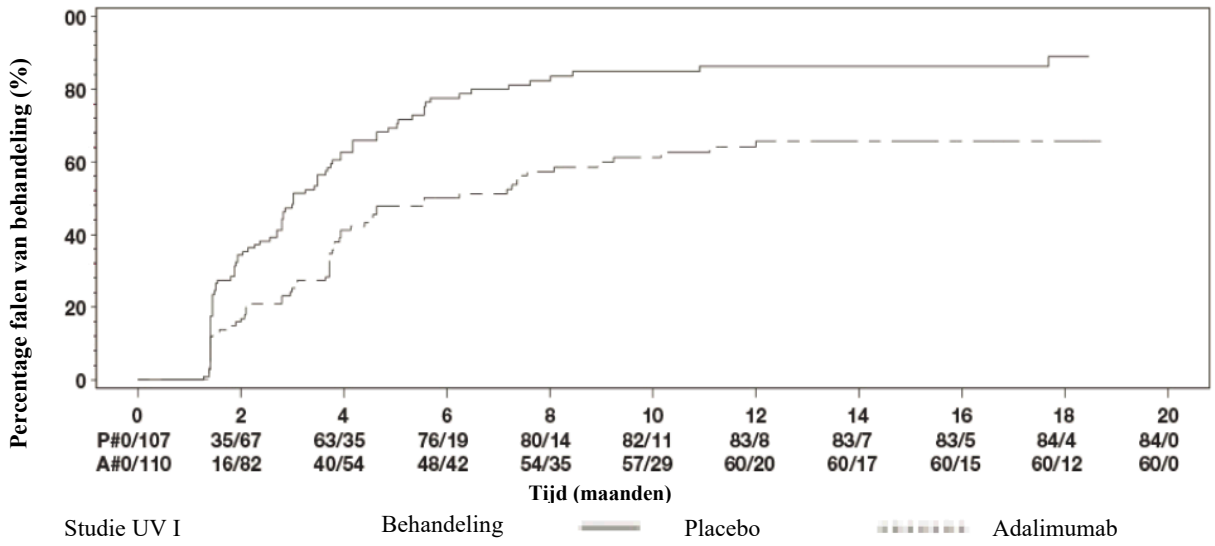
NB: falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I), of in of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen van de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

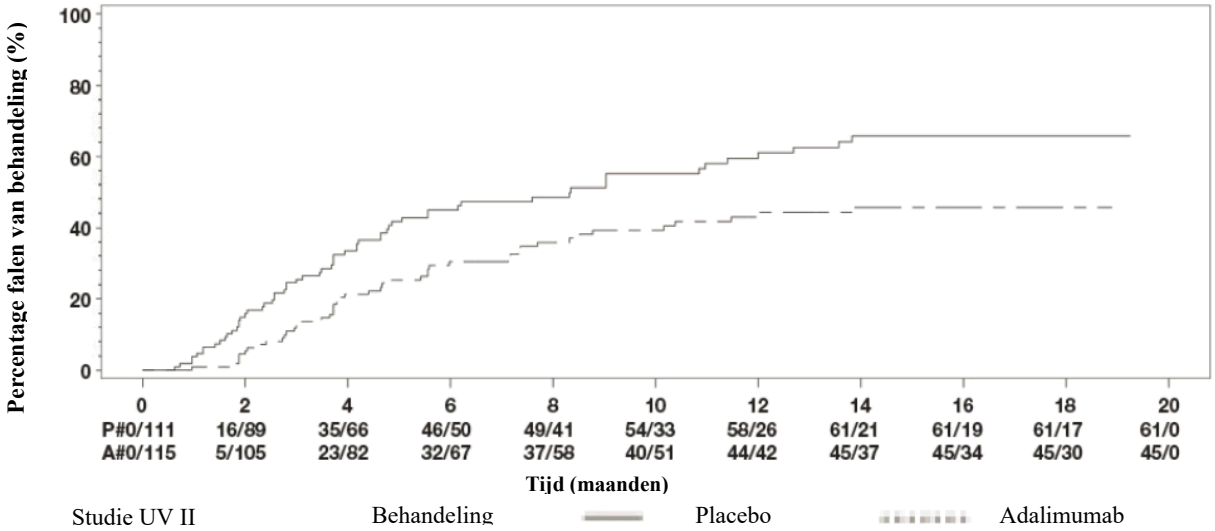
[a] HR van adalimumab versus placebo uit proportionele risicoregressie met behandeling als factor.

[b] 2-zijdige P-waarde uit de log-rank-test.

[c] NS=niet te schatten. Een gebeurtenis trad op bij minder dan de helft van de at-risk patiënten.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot het falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I) of week 2 (studie UV II)





NB: P#=Placebo (aantal gebeurtenissen/aantal met risico); A#=Adalimumab (aantal gebeurtenissen/aantal met risico).

In studie UV I werden statistisch significante verschillen ten gunste van adalimumab in vergelijking met placebo waargenomen voor elke component van falen van de behandeling. In studie UV II werden statistisch significante verschillen alleen waargenomen voor gezichtsscherpte, maar waren de andere onderdelen getalsmatig in het voordeel van adalimumab.

Van de 424 proefpersonen die aan de niet-gecontroleerde langetermijnextensie van de studies UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie) waarna zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 evalueerbare patiënten (78%) 78 weken open-label adalimumab-behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten die gelijktijdig een dosis steroïd van ≤7,5 mg per dag kregen en 178 (66,2%) patiënten die geen steroïd kregen in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior chambre (AC) cell score ≤0,5+, vertroebeling glasvocht (vitrous haze) score ≤0,5+). De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) was bij 88,6% van de ogen verbeterd of gehandhaafd (<5 letters achteruitgang) in week 78. De gegevens na week 78 waren in het algemeen consistent met deze resultaten, maar het aantal deelnemende proefpersonen nam hierna af. Van de patiënten die met de studie stopten, stopte 18% wegens bijwerkingen en 8% wegens onvoldoende respons op behandeling met adalimumab.

Kwaliteit van leven

In beide klinische studies werden door de patiënt gemelde resultaten met betrekking tot gezichtsvermogen-gerelateerd functioneren gemeten op basis van de NEI VFQ-25. Adalimumab was getalsmatig in het voordeel voor het merendeel van de subscores, met statistisch significante gemiddelde verschillen voor algeheel gezichtsvermogen, pijn in het oog, dichtbij zien, geestelijke gezondheid en totaalscore in studie UV I en voor algeheel gezichtsvermogen en geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren getalsmatig niet in het voordeel van adalimumab met betrekking tot kleurwaarneming in studie UV I en met betrekking tot kleurwaarneming, perifeer zicht en dichtbij zien in studie UV II.

Immunogeniciteit

Er kunnen zich anti-adalimumab-antilichamen ontwikkelen tijdens de behandeling met adalimumab. Vorming van anti-adalimumab-antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumab-antilichamen en het optreden van bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in twee onderzoeken (pJIA I en II) bij kinderen met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of juveniele idiopathische artritis met een polyarticulair verloop, met een variëteit aan JIA aanvangstypes (meestal reumafactor negatieve of positieve polyartritis en uitgebreide oligoartritis).

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase (OL LI) werden patiënten in twee groepen verdeeld, MTX (methotrexaat)-behandeld of niet-MTX-behandeld. Patiënten in het niet-MTX deel waren ofwel naïef voor MTX, of MTX was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gediscontinueerd. De doseringen niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en/of prednison (≤0,2 mg/kg/dag of maximaal 10 mg/dag) die patiënten kregen, bleven gelijk. In de OL LI fase kregen alle patiënten gedurende 16 weken eenmaal per twee weken 24 mg/m^2 tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase wordt weergegeven in tabel 20.

Tabel 20
Verdeling van patiënten naar leeftijd en tijdens de OL LI fase ontvangen dosering adalimumab

Leeftijdsgroep	**Aantal patiënten in de uitgangssituatie n (%)**	**Minimale, mediane en maximale dosering**
4 tot en met 7 jaar	31 (18,1)	10, 20 en 25 mg
8 tot en met 12 jaar	71 (41,5)	20, 25 en 40 mg
13 tot en met 17 jaar	69 (40,4)	25, 40 en 40 mg

Patiënten met een ACR Pedi 30 respons in week 16 kwamen in aanmerking voor randomisatie naar de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna gedurende nog 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m^2 tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van ≥30% ten opzichte van de uitgangssituatie van ≥3 van de 6 ACR Pedi kerncriteria, ≥2 actieve gewrichten, en verbetering van >30% van niet meer dan 1 van de 6 criteria. Na 32 weken of bij opvlamming van de ziekte kwamen patiënten in aanmerking om te worden geïncludeerd in de open-label extensiefase.

Tabel 21
ACR Pedi 30 respons in het JIA onderzoek

Groep	**MTX**		**Zonder MTX**	
Periode				
OL-LI 16 weken				
ACR Pedi 30 respons (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultaten v.w.b. werkzaamheid				
Dubbelblind 32 weken	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo/MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Opvlammingen van de ziekte aan het einde van de 32 weken[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]

Groep	MTX		Zonder MTX	
Periode				
Mediane tijd tot opvlamming van de ziekte	>32 weken	20 weken	>32 weken	14 weken

[a] ACR Pedi 30/50/70 responsen waren in week 48 significant hoger dan bij met placebo behandelde patiënten
[b] p=0,015
[c] p=0,031

Onder degenen die een respons hadden in week 16 (n=144) bleven de ACR Pedi 30/50/70/90 responsen tot een periode van zes jaar behouden in de open-label extensiefase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende het gehele onderzoek. In totaal werden 19 deelnemers, waarvan 11 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 4 tot en met 12 jaar waren en 8 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 13 tot en met 17 jaar waren, 6 jaar of langer behandeld.

In het algemeen was de respons beter en ontwikkelden minder patiënten antilichamen bij behandeling met de combinatie van adalimumab en MTX in vergelijking met alleen adalimumab. Op basis van deze resultaten wordt aanbevolen om adalimumab in combinatie met MTX te gebruiken en als monotherapie bij patiënten voor wie MTX-gebruik ongewenst is (zie rubriek 4.2).

pJIA II

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een open-label, multicenter onderzoek bij 32 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg) met matig tot ernstig actieve polyarticulaire JIA. De patiënten kregen 24 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg eenmaal per twee weken als enkele dosis via subcutane injectie gedurende ten minste 24 weken. Tijdens het onderzoek gebruikten de meeste kinderen gelijktijdig MTX; het gebruik van corticosteroïden of NSAID's werd minder gerapporteerd.

In week 12 en week 24 was de ACR Pedi 30 respons respectievelijk 93,5% en 90,0%, gebruikmakend van de benadering van waargenomen data. De verhouding kinderen met ACR Pedi 50/70/90 in week 12 en week 24 was respectievelijk 90,3%/61,3%/38,7% en 83,3%/73,3%/36,7%. Onder degenen die een respons hadden (ACR Pedi 30) in week 24 (n=27 van de 30 patiënten), werd de ACR Pedi 30 respons behouden tot 60 weken tijdens de OLE fase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende deze periode. In totaal werden 20 kinderen behandeld gedurende 60 weken of langer.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis-gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per 2 weken óf 24 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 40 mg óf placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label (OL) periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m^2 BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwelling niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane procentuele verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (mediane procentuele verandering -50,0%) in patiënten in de placebogroep. Gedurende de OL periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de adalimumabgroep die nog deel uitmaakten van de studie. Hoewel niet statistisch significant, vertoonde de meerderheid van de patiënten klinische verbetering in secundaire eindpunten zoals aantal plaatsen met enthesitis, aantal pijnlijke gewrichten (TJC), aantal gezwollen gewrichten (SJC), ACR Pedi 50-respons en ACR Pedi 70-respons.

Juveniele plaque psoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis (gedefinieerd als Physicians's Global Assessment (PGA) ≥4 of >20% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) of >10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) met erg dikke laesies of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥20 of ≥10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle waren gebracht met topicale therapie en heliotherapie of lichttherapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 40 mg), 0,4 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 20 mg) of eenmaal per week 0,1–0,4 mg/kg methotrexaat (tot 25 mg). In week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrepons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar adalimumab 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 22
Juveniele plaque psoriasis - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken N=38**
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Schoon/minimaal[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX=methotrexaat
[b] p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX
[c] p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Bij patiënten die een PASI 75 of PGA van "schoon" of "minimaal" hadden bereikt, werd de behandeling gestaakt tot maximaal 36 weken en zij werden gemonitord op verlies van ziektecontrole (d.w.z. verergering van PGA met minimaal 2 gradaties). Patiënten werden vervolgens opnieuw behandeld met 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken gedurende 16 additionele weken. De waargenomen responspercentages tijdens herbehandeling waren vergelijkbaar met die tijdens de voorafgaande dubbelblinde periode: PASI 75 respons van 78,9% (15 van de 19 patiënten) en PGA "schoon" of "minimaal" van 52,6% (10 van de 19 patiënten).

In de open-label periode van het onderzoek werden de PASI 75 en PGA "schoon" of "minimaal" responsen gehandhaafd gedurende maximaal 52 extra weken zonder nieuwe veiligheidsbevindingen.

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten

Er zijn geen klinische studies met adalimumab bij adolescente patiënten met HS gedaan. De werkzaamheid van adalimumab voor de behandeling van adolescente patiënten met HS is voorspeld op basis van de aangetoonde werkzaamheid en de relatie tussen blootstelling en respons bij volwassen HS-patiënten en de waarschijnlijkheid dat het ziekteverloop, de pathofysiologie en de effecten van het geneesmiddel wezenlijk vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen bij dezelfde blootstelling. De veiligheid van de aanbevolen dosis adalimumab in de adolescente HS-populatie is gebaseerd op het cross-indicatie veiligheidsprofiel van adalimumab bij zowel volwassenen als kinderen bij vergelijkbare of frequentere doseringen (zie rubriek 5.2).

Juveniele ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en onderhoudsbehandeling met doseringen afhankelijk van het lichaamsgewicht (<40 kg of ≥40 kg) te beoordelen bij 192 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, met matige tot ernstige ziekte van Crohn gedefinieerd als

Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score >30.Patiënten dienden een ontoereikende respons te hebben gehad op conventionele behandeling voor de ziekte van Crohn (waaronder een corticosteroïde en/of een immuunmodulerend middel). Patiënten konden ook eerder geen respons meer hebben op of intolerant zijn geworden voor infliximab.

Alle patiënten kregen open-label inductiebehandeling met een dosering gebaseerd op hun lichaamsgewicht bij baseline: 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2 voor patiënten ≥40 kg en respectievelijk 80 mg en 40 mg voor patiënten <40 kg.

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien is in tabel 23.

Tabel 23
Onderhoudsdoseringsschema

Gewicht patiënt	Lage dosering	Standaard dosering
<40 kg	10 mg eenmaal per 2 weken	20 mg eenmaal per 2 weken
≥40 kg	20 mg eenmaal per 2 weken	40 mg eenmaal per 2 weken

Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek was klinische remissie in week 26, gedefinieerd als PCDAI-score ≤10.

Percentages klinische remissie en klinische respons (gedefinieerd als reductie in PCDAI score van ten minste 15 punten ten opzichte van baseline) zijn weergegeven in tabel 24. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen zijn weergegeven in tabel 25.

Tabel 24
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
PCDAI klinische remissie en respons

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N=93	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N=95	P-waarde*
Week 26			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
Week 52			
Klinische remissie	33,3%	23,2%	0,100
Klinische respons	41,9%	28,4%	0,038

* p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.

Tabel 25
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
Discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	**Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken**	**P-waarde[1]**
Discontinuering corticosteroïden	**N=33**	**N=38**	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immuunmodulerende middelen[2]	**N=60**	**N=57**	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie[3]	**N=15**	**N=21**	
Week 26	46,7%	38,1%	0,608
Week 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.
[2] Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden gediscontinueerd op of na week 26 naar het oordeel van de onderzoeker wanneer de patiënt voldeed aan het klinische responscriterium
[3] gedefinieerd als het sluiten van alle fistels die vanaf baseline gedurende ten minste 2 opeenvolgende bezoeken na baseline draineerden

In beide behandelgroepen werden statistisch significante toenames (verbeteringen) in Body Mass Index en groeisnelheid vanaf baseline tot week 26 en week 52 waargenomen.

In beide behandelgroepen werden ook statistisch en klinisch significante verbeteringen in de parameters voor de kwaliteit van leven vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n=100) uit het onderzoek bij pediatrische patiënten met de ziekte van Crohn namen verder deel aan een open-label langetermijnextensiestudie. Na 5 jaar adalimumabtherapie bleef 74,0% (37/50) van de 50 patiënten die nog in de studie zaten in klinische remissie en 92,0% (46/50) van de patiënten hield een klinische respons per PCDAI.

Juveniele colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra bij 93 pediatrische patiënten van 5 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore van 2 tot 3 punten, bevestigd door centraal afgelezen endoscopie) die een ontoereikende respons hadden op conventionele behandeling of deze niet verdroegen. Bij ongeveer 16% van de patiënten in het onderzoek was een eerdere anti-TNF-behandeling niet geslaagd. Patiënten die op het moment van inclusie corticosteroïden kregen, mochten hun corticosteroïdenbehandeling afbouwen na week 4.

Tijdens de inductieperiode van het onderzoek werden 77 patiënten gerandomiseerd 3:2 naar een dubbelblinde behandeling met adalimumab met een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 of een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2. Beide groepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6. Na een aanpassing in de opzet van het onderzoek kregen de overgebleven 16 patiënten die werden geïncludeerd in de inductieperiode een open-label behandeling met adalimumab met de inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2.

In week 8 werden 62 patiënten met een aangetoonde klinische respons volgens partiële Mayo-score (Partial Mayo Score (PMS) gedefinieerd als een afname in PMS ≥2 punten en ≥30% ten opzichte van de uitgangssituatie) gerandomiseerd naar gelijke groepen om een dubbelblinde

onderhoudsbehandeling met adalimumab te krijgen in een dosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week, of een onderhoudsbehandeling van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken. Voorafgaand aan een wijziging in de opzet van het onderzoek werden 12 extra patiënten met een aangetoonde klinische respons volgens PMS gerandomiseerd naar placebo, maar deze werden niet opgenomen in de bevestigende analyse van de werkzaamheid.

Opvlamming van ziekte werd gedefinieerd als een toename in PMS van ten minste 3 punten (voor patiënten met een PMS van 0 tot 2 in week 8), ten minste 2 punten (voor patiënten met een PMS van 3 tot 4 in week 8) of ten minste 1 punt (voor patiënten met een PMS van 5 tot 6 in week 8).

Patiënten die voldeden aan de criteria voor opvlamming van ziekte in of na week 12, werden gerandomiseerd naar een herinductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) of een dosis van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) en bleven daarna hun respectievelijke onderhoudsdosering ontvangen.

Werkzaamheidsresultaten

De co-primaire eindpunten van het onderzoek waren klinische remissie volgens PMS (gedefinieerd als PMS ≤2 en afwezigheid van individuele subscore >1) in week 8, en klinische remissie volgens FMS (Full Mayo Score, volledige Mayo-score) (gedefinieerd als een Mayo-score ≤2 en afwezigheid van individuele subscore >1) in week 52 bij patiënten met een klinische respons volgens PMS in week 8.

Klinische-remissiepercentages volgens PMS in week 8 voor patiënten in elk van de adalimumab dubbelblinde inductiegroepen worden weergegeven in tabel 26.

Tabel 26
Klinische remissie volgens PMS na 8 weken

	Adalimumab[a] Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N=47**
Klinische remissie	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[c] Exclusief open-label inductiedosering van adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6
Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht het eindpunt niet te hebben bereikt

In week 52 werden de klinische remissie bij responders in week 8 volgens FMS, klinische respons volgens FMS (gedefinieerd als een afname in Mayo-score ≥3 punten en ≥30% ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing (gedefinieerd als Mayo-endoscopiesubscore ≤1) bij responders in week 8, klinische remissie volgens FMS bij patiënten in remissie in week 8, en het aandeel van proefpersonen met een corticosteroïde-vrije remissie volgens FMS bij responders in week 8 beoordeeld bij patiënten die adalimumab kregen in het dubbelblinde maximum van 40 mg eenmaal per twee weken (0,6 mg/kg) en maximaal 40 mg eenmaal per week (0,6 mg/kg) als onderhoudsdosering (tabel 27).

Tabel 27
Werkzaamheidsresultaten na 52 weken

	Adalimumab[a] Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N=31	**Adalimumab[b] Maximaal 40 mg eenmaal per week N=31**
Klinische remissie bij PMS-responders in week 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinische respons bij PMS-responders in week 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Mucosale genezing bij PMS-responders in week 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinische remissie bij patiënten met een PMS-remissie in week 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Corticosteroïde-vrije remissie bij PMS-responders in week 8[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week
[c] Bij patiënten die bij de uitgangssituatie gelijktijdig corticosteroïden gebruikten
Opmerking: patiënten met ontbrekende waarden in week 52 of die werden gerandomiseerd om een herinductie- of onderhoudsbehandeling te krijgen werden beschouwd als non-responders voor de eindpunten van week 52

Extra verkennende werkzaamheidseindpunten zijn onder andere klinische respons volgens de Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (gedefinieerd als een afname in PUCAI ≥20 punten ten opzichte van uitgangssituatie) en klinische remissie volgens PUCAI (gedefinieerd als PUCAI <10) in week 8 en week 52 (tabel 28).

Tabel 28
Resultaten verkennende eindpunten volgens PUCAI

	Week 8	
	Adalimumab[a] Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N=47**
Klinische remissie volgens PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinische respons volgens PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Week 52	
	Adalimumab[d] Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N=31	**Adalimumab[e] Maximaal 40 mg eenmaal per week N=31**
Klinische remissie volgens PUCAI bij PMS-responders in week 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinische respons volgens PUCAI bij PMS-responders in week 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[c] Exclusief open-label inductiedosering van adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2

[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week
Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6
Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht de eindpunten niet te hebben bereikt
Opmerking 3: patiënten met ontbrekende waarden in week 52 of die werden gerandomiseerd om een herinductie- of onderhoudsbehandeling te krijgen werden beschouwd als non-responders voor de eindpunten van week 52

Van de met adalimumab behandelde patiënten die herinductiebehandeling kregen tijdens de onderhoudsperiode, bereikten 2/6 (33%) een klinische respons volgens FMS in week 52.

Kwaliteit van leven

Klinisch belangrijke verbeteringen ten opzichte van de uitgangssituatie zijn waargenomen in de IMPACT III- en WPAI-scores (*Work Productivity and Activity Impairment* voor verzorgers) bij de groepen die behandeld zijn met adalimumab.

Klinisch belangrijke toenames (verbetering) ten opzichte van de uitgangssituatie in lengtegroeisnelheid zijn waargenomen in de groepen die werden behandeld met adalimumab. Klinisch belangrijke toenames (verbetering) ten opzichte van de uitgangssituatie in BMI (Body Mass Index) zijn waargenomen bij proefpersonen die de hoge onderhoudsdosering kregen van maximaal 40 mg (0,6 mg/kg) eenmaal per week.

Juveniele uveïtis

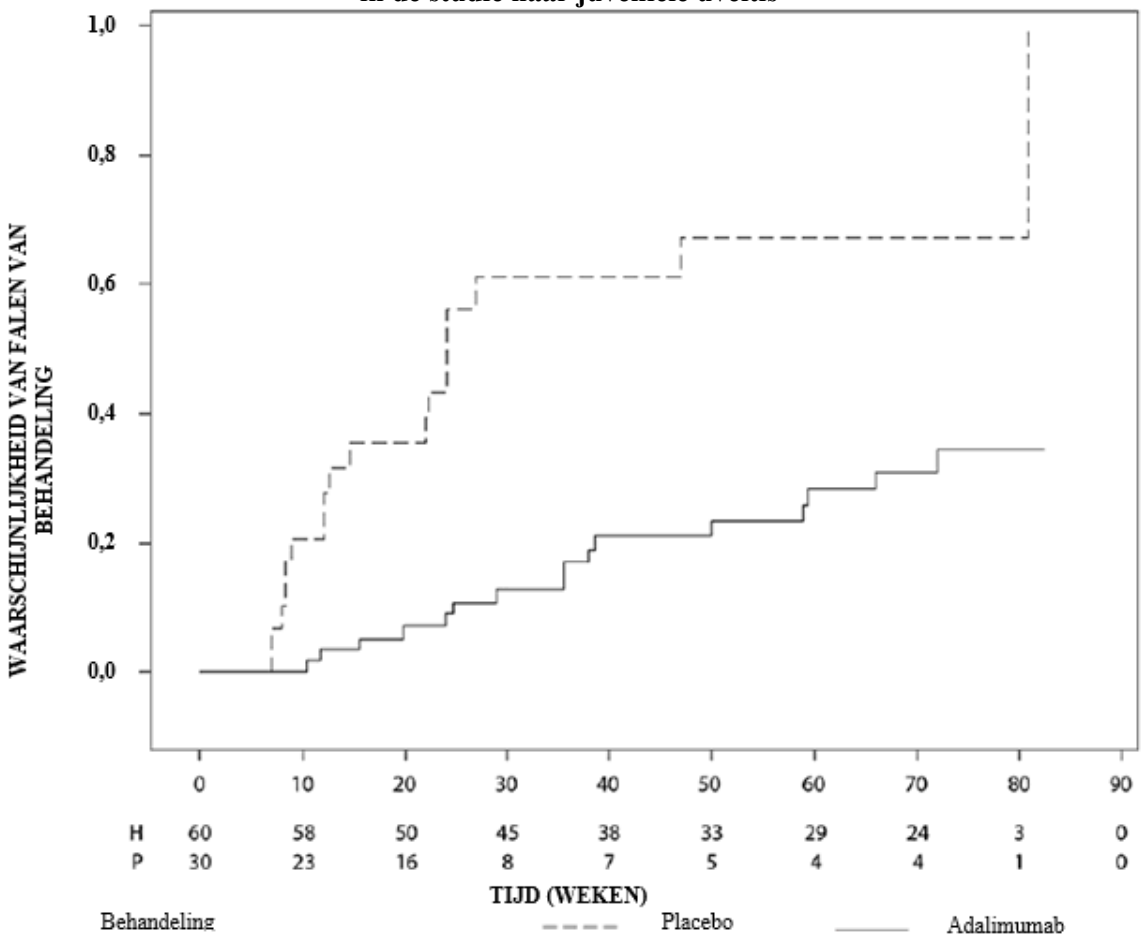
De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 90 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveitis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien <30 kg) of 40 mg adalimumab (indien ≥30 kg) eenmaal per twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

Het primaire eindpunt was ‘tijd tot falen van de behandeling’. De criteria voor falen van de behandeling waren verergering of aanhoudend uitblijven van verbetering van de oogontsteking, gedeeltelijke verbetering met optreden van aanhoudende oculaire comorbiditeiten of verergering van oculaire comorbiditeiten, niet-toegestaan gebruik van gelijktijdige medicatie, en langdurige opschorting van de behandeling.

Klinische respons

Adalimumab vertraagde de tijd tot falen van de behandeling significant in vergelijking met placebo (zie figuur 2, P<0,0001 op basis van log-rank test). De mediane tijd tot falen van de behandeling was 24,1 weken voor met placebo behandelde proefpersonen, terwijl de mediane tijd tot falen van de behandeling voor met adalimumab behandelde proefpersonen niet kon worden bepaald omdat de behandeling bij minder dan de helft van deze proefpersonen faalde. Adalimumab toonde een significante vermindering van het risico op falen van de behandeling van 75% ten opzichte van placebo, zoals blijkt uit de hazard ratio (HR=0,25 [95%-BI: 0,12; 0,49]).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot falen van de behandeling in de studie naar juveniele uveïtis



NB: P=Placebo (aantal met risico); H=Adalimumab (aantal met risico).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van 24 mg/m^2 (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar was de gemiddelde steady-state (waarden gemeten van week 20 tot week 48) dalconcentratie van adalimumab in serum 5,6±5,6 µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 10,9±5,2 µg/ml (47,7% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Bij patiënten met polyarticulaire JIA in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg die 24 mg/m^2 adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab 6,0±6,1 µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 7,9±5,6 µg/ml (71,2% CV) bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m^2 (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties (waarden gemeten in week 24) van adalimumab in serum 8,8±6,6 µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 11,8±4,3 µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 0,8 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrische patiënten met chronische plaque psoriasis was de gemiddelde±SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer 7,4±5,8 µg/ml (79% CV).

De blootstelling aan adalimumab bij adolescente HS-patiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij andere juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Het aanbevolen doseringsschema voor HS bij adolescenten is 40 mg eenmaal per twee weken. Omdat de lichaamsgrootte invloed kan hebben op de blootstelling aan adalimumab, kunnen adolescenten met een hoger lichaamsgewicht en onvoldoende respons baat hebben bij de aanbevolen dosering voor volwassenen van eenmaal per week 40 mg.

Bij pediatrische patiënten met matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn was de open-label adalimumab inductiedosering respectievelijk 160/80 mg of 80/40 mg in week 0 en week 2, afhankelijk van of het lichaamsgewicht meer of minder dan 40 kg was. In week 4 werden patiënten op basis van hun lichaamsgewicht 1:1 gerandomiseerd naar ofwel de standaarddosering (40/20 mg eenmaal per twee weken) ofwel de lage dosering (20/10 mg eenmaal per twee weken) onderhoudsbehandelingsgroep. De gemiddelde (±SD) serum adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren 15,7±6,6 µg/ml voor patiënten ≥40 kg (160/80 mg) en 10,6±6,1 µg/ml voor patiënten <40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde (±SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering 9,5±5,6 µg/ml en voor de groep met lage dosering 3,5±2,2 µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gehandhaafd bij patiënten die gedurende 52 weken voortgezette behandeling met adalimumab eenmaal per twee weken kregen. Bij patiënten voor wie de dosering werd verhoogd van eenmaal per twee weken naar een wekelijkse dosering waren de gemiddelde (±SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, eenmaal per week) en 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg, eenmaal per week).

Na de subcutane toediening van een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrische patiënten met colitis ulcerosa was de gemiddelde steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum 5,01±3,28 µg/ml in week 52. Bij patiënten die eenmaal per week 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) kregen, was de gemiddelde (±SD) steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum 15,7±5,60 µg/ml in week 52.

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtispatiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Er zijn geen klinische gegevens van blootstelling beschikbaar betreffende het gebruik van een oplaaddosis bij kinderen jonger dan 6 jaar. De voorspelde blootstellingen duiden erop dat in de afwezigheid van methotrexaat een oplaaddosis kan leiden tot een initiële toename in de systemische blootstelling.

Relatie tussen blootstelling en respons bij pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten met JIA (pJIA en ERA) is een relatie tussen blootstelling en respons vastgesteld voor plasmaconcentraties en ACR Pedi 50-respons. De schijnbare plasmaconcentratie van adalimumab die de helft van de maximale waarschijnlijkheid van een ACR Pedi 50-respons (EC50) geeft, was 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Relaties tussen blootstelling en respons voor de adalimumabconcentratie en effectiviteit bij pediatrische patiënten met ernstige chronische plaque psoriasis werden vastgesteld voor PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal”. PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” namen toe bij toenemende adalimumabconcentraties, beide met een vergelijkbare schijnbare EC50 van ongeveer 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 en 1,9-10,5 respectievelijk).

Volwassenen

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg werd in drie onderzoeken geschat op 64%. Na een enkele intraveneuze dosis van 0,25 tot 10 mg/kg waren de concentraties dosisafhankelijk. Na doseringen van 0,5 mg/kg (~40 mg), varieerde de klaring van 11 tot 15 ml/uur, het verdelingsvolume (Vss) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg circa twee weken. De adalimumab-concentraties in het synoviavocht van verschillende patiënten met reumatoïde artritis varieerden van 31 tot 96% van die in serum.

Na subcutane toediening van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis (RA) waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties respectievelijk circa 5 µg/ml (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9 µg/ml (met gelijktijdig methotrexaat). De dalwaarden voor adalimumab in serum in een steady-state-toestand namen bij benadering evenredig met de dosering toe na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per week.

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5 µg/ml tijdens een monotherapie met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken.

Bij volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa werden bij een dosis van 160 mg adalimumab in week 0, gevolgd door 80 mg in week 2 dalconcentraties adalimumab in serum bereikt van ongeveer 7 tot 8 µg/ml in week 2 en week 4. De gemiddelde steady-state dalconcentraties van week 12 tot en met week 36 bedroegen ongeveer 8 tot 10 µg/ml bij een wekelijkse behandeling met 40 mg adalimumab.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 5,5 µg/ml tijdens de inductieperiode. Bij een oplaaddosis van 160 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 80 mg adalimumab in week 2 worden dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml tijdens de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 7 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg adalimumab kregen.

Bij volwassen patiënten met uveïtis resulteerde een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0, gevolgd door 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken vanaf week 1, in een gemiddelde steady-state concentratie van ongeveer 8 tot 10 µg/ml.

Populatie-farmacokinetische en farmacokinetische/farmacodynamische modellering en simulatie voorspelden een vergelijkbare blootstelling aan en effectiviteit van adalimumab bij patiënten die behandeld werden met 80 mg eenmaal per twee weken in vergelijking met 40 mg eenmaal per week (inclusief volwassen patiënten met RA, HS, UC, CD of PsO, adolescente patiënten met HS en pediatrische patiënten ≥40 kg met CD en UC).

Eliminatie

Populatie-farmacokinetische analyses van gegevens van meer dan 1.300 RA-patiënten gaven een trend weer in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, bleken geslacht en leeftijd een minimaal effect te hebben op de adalimumab-klaring. Er zijn lagere serumconcentraties vrij adalimumab (niet gebonden aan anti-adalimumab-antilichamen, AAA) waargenomen bij patiënten met meetbare AAA's.

Lever- of nierinsufficiëntie

Adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofoetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-apen met 0, 30 en 100 mg/kg (917 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden noch carcinogeniciteitsonderzoeken, noch een standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, vanwege het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit tegen knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloride-monohydraat
Sucrose
Dinatriumedetaat-dihydraat
L-methionine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Een enkele Amsparity-injectieflacon mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 30°C gedurende maximaal 30 dagen. De injectieflacon moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 30 dagen wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in injectieflacon voor eenmalig gebruik (type I-glas), afgesloten door een rubberen dop, aluminium krimpfolie en een aluminium flip-off-sluiting.

1 verpakking van 2 doosjes die elk bevatten:
1 injectieflacon (0,8 ml steriele oplossing), 1 lege steriele injectiespuit, 1 naald, 1 injectieflaconadapter en 2 doekjes met alcohol.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2020
Datum van laatste verlenging: 19 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab.

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in ovariumcellen van Chinese hamsters.

Hulpstoffen met bekend effect

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit en voorgevulde pen van 0,8 ml met een enkele dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Amsparity is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen, waaronder methotrexaat, ontoereikend is gebleken.
- de behandeling van volwassen patiënten met ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis die niet eerder behandeld zijn met methotrexaat.

Amsparity kan gegeven worden als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is.

Het is aangetoond dat adalimumab de mate van progressie van gewrichtsschade remt, wat gemeten is door middel van röntgenonderzoek, en de fysieke functie verbetert wanneer het gegeven wordt in combinatie met methotrexaat.

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Amsparity is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, bij patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen. Amsparity kan als monotherapie worden gebruikt in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortgezette behandeling met methotrexaat ongewenst is (voor de werkzaamheid van monotherapie zie rubriek 5.1). Het gebruik van adalimumab is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 2 jaar.

Enthesitis-gerelateerde artritis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van actieve enthesitis-gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie of die conventionele therapie niet verdragen (zie rubriek 5.1).

Axiale spondylartritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met ernstige axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, maar met objectieve tekenen van ontsteking door verhoogde CRP en/of MRI, die een inadequate respons hebben gehad op, of die intolerant zijn voor niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's).

Artritis psoriatica

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. Het is aangetoond dat adalimumab de mate van progressie van perifere gewrichtsschade remt zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening (zie rubriek 5.1) en dat adalimumab het lichamelijk functioneren verbetert.

Psoriasis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie.

Juveniele plaque psoriasis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of niet geschikt zijn voor, topicale therapie en lichttherapieën.

Hidradenitis suppurativa

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (acne inversa) bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar met ontoereikende respons op conventionele systemische HS-behandeling (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Ziekte van Crohn

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, bij volwassen patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele ziekte van Crohn

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling waaronder primaire voedingstherapie en een corticosteroïd en/of een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Colitis ulcerosa

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele therapie, waaronder corticosteroïden en 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele colitis ulcerosa

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij kinderen (vanaf 6 jaar) die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling waaronder corticosteroïden en/of 6-mercaptopurine (6-MP) of azathioprine (AZA), of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Uveïtis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van niet-infectieuze intermediaire uveïtis, uveitis posterior en panuveïtis bij volwassen patiënten die een ontoereikende respons hebben gehad op corticosteroïden, bij patiënten die minder corticosteroïden moeten gebruiken of voor wie een corticosteroïd-behandeling niet geschikt is.

Juveniele uveïtis

Amsparity is geïndiceerd voor de behandeling van juveniele chronische niet-infectieuze uveitis anterior bij patiënten vanaf twee jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling of deze niet verdragen, of voor wie conventionele behandeling niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Amsparity-behandeling dient te worden geïnitieerd en plaats te vinden onder toezicht van medische specialisten met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor Amsparity is geïndiceerd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Amsparity (zie rubriek 4.4). Patiënten die behandeld worden met Amsparity dient een speciale Amsparity veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (patiëntenkaart) gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Amsparity injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, eventueel met medische follow-up wanneer dit nodig is.

Gedurende de behandeling met Amsparity moeten andere gelijktijdige behandelingen (bijv. corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen) worden geoptimaliseerd.

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis Amsparity voor volwassen patiënten met reumatoïde artritis is 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend als een enkele dosis via subcutane injectie. Methotrexaat wordt voortgezet tijdens de behandeling met Amsparity.

Glucocorticoïden, salicylaten, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen of analgetica kunnen gedurende de behandeling met Amsparity worden voortgezet. Aangaande de combinatie met andere antireumatische geneesmiddelen anders dan methotrexaat zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Bij gebruik als monotherapie, kunnen patiënten die een afname in respons ondervinden op Amsparity 40 mg eenmaal per twee weken baat hebben bij een verhoging van de dosering adalimumab tot 40 mg per eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Beschikbare data geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Onderbreking van de toediening

Het kan nodig zijn de toediening te onderbreken, bijvoorbeeld voor een operatie of wanneer een ernstige infectie optreedt. Beschikbare gegevens suggereren dat het opnieuw starten met adalimumab na stopzetting voor 70 dagen of langer, resulteerde in een even grote klinische respons en een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als voor de onderbreking.

Spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS en artritis psoriatica

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS en voor patiënten met artritis psoriatica is 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend als een enkele dosis via subcutane injectie.

Beschikbare data geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Psoriasis

De aanbevolen dosering Amsparity voor volwassen patiënten bestaat uit een aanvangsdosis van 80 mg, subcutaan toegediend, gevolgd door 40 mg subcutaan eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis.

Als een patiënt na 16 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient voortzetting van de therapie zorgvuldig te worden heroverwogen.

Na 16 weken kunnen patiënten die onvoldoende reageren op Amsparity 40 mg eenmaal per twee weken baat hebben bij een verhoging van de dosering naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken. Bij patiënten met onvoldoende respons op behandeling met 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken dienen de voordelen en risico's zorgvuldig te worden afgewogen nadat de dosering is verhoogd (zie rubriek 5.1). Als de respons voldoende is met 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken, kan de dosering vervolgens weer naar 40 mg eenmaal per twee weken verlaagd worden.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Hidradenitis suppurativa

Het aanbevolen Amsparity-doseringsschema voor volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa (HS) start met 160 mg op dag 1 (dosis kan worden toegediend als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee achtereenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later op dag 15 (dosis wordt toegediend als twee injecties van 40 mg op één dag). Twee weken later (dag 29) wordt de therapie voortgezet met een dosis van 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken (toegediend als twee 40 mg-injecties op één dag). Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met Amsparity worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Amsparity dagelijks een lokaal antiseptisch middel voor hun HS-laesies te gebruiken.

Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen wanneer een patiënt in week 12 nog geen respons vertoont.

Als de behandeling moet worden onderbroken, kan er opnieuw worden gestart met 40 mg Amsparity per week of 80 mg eenmaal per twee weken (zie rubriek 5.1).

De verhouding tussen voordelen en risico's van aanhoudende langetermijnbehandeling moet regelmatig geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Ziekte van Crohn

Het aanbevolen Amsparity inductiedoseringsschema voor volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg in week 2. Indien er een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 160 mg in week 0 (toegediend als vier 40 mg-injecties op één dag of als twee 40 mg-injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg in week 2 (toegediend als twee 40 mg-injecties op één dag) worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico van bijwerkingen hoger is gedurende de inductie.

Na de inductiebehandeling is de aanbevolen dosering 40 mg eenmaal per twee weken via subcutane injectie. Eventueel mag, indien een patiënt gestopt is met Amsparity en symptomen van de ziekte terugkeren, Amsparity opnieuw worden toegediend. Er is weinig ervaring met opnieuw toedienen na meer dan 8 weken sinds de vorige dosis.

Gedurende de onderhoudsbehandeling, kunnen corticosteroïden geleidelijk worden afgebouwd, overeenkomstig klinische richtlijnen.

Sommige patiënten die een afname in respons ervaren op Amsparity 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering naar elke week 40 mg, of 80 mg eenmaal per twee weken.

Sommige patiënten die geen respons hebben in week 4 kunnen baat hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met week 12. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen Amsparity inductiedoseringsschema voor volwassen patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa is 160 mg in week 0 (toegediend als vier 40 mg-injecties op één dag of als twee 40 mg-injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen) en 80 mg in week 2 (toegediend als twee 40 mg-injecties op één dag). Na de inductiebehandeling is de aanbevolen dosering 40 mg eenmaal per twee weken via subcutane injectie.

Gedurende de onderhoudsbehandeling, kunnen corticosteroïden geleidelijk worden afgebouwd, overeenkomstig klinische richtlijnen.

Sommige patiënten die een afname in respons ervaren op Amsparity 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering naar elke week 40 mg, of 80 mg eenmaal per twee weken.

Beschikbare gegevens tonen aan dat een klinische respons gewoonlijk binnen 2-8 weken behandeling wordt bereikt. Behandeling met Amsparity dient niet te worden voortgezet bij patiënten die binnen deze periode geen respons ervaren.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Uveïtis

De aanbevolen dosering Amsparity voor volwassen patiënten met uveïtis bestaat uit een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. Er is beperkte ervaring met het opstarten van een behandeling met uitsluitend Amsparity. Behandeling met Amsparity kan gestart worden in combinatie met corticosteroïden en/of andere niet-biologische immuunmodulerende middelen. Corticosteroïden die gelijktijdig worden gebruikt kunnen worden afgebouwd overeenkomstig de klinische praktijk, te beginnen twee weken na aanvang van de behandeling met Amsparity.

De verhouding tussen voordelen en risico's van voortgezette langetermijnbehandeling moet jaarlijks geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Speciale patiënten

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Adalimumab is niet onderzocht in deze patiëntenpopulaties. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 1). Amsparity wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1
Amsparity-dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
10 kg tot <30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

Beschikbare data geven aan dat klinische respons meestal binnen 12 weken behandeling bereikt wordt. Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij patiënten jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 jaar of ouder is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 2). Amsparity wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 2
Amsparity-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot <30 kg	20 mg eenmaal per twee weken
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

Het gebruik van Amsparity is niet onderzocht bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis jonger dan 6 jaar.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Artritis psoriatica en axiale spondylartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij pediatrische patiënten voor de indicaties spondylitis ankylopoetica en artritis psoriatica.

Juveniele plaque psoriasis

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met plaque psoriasis van 4 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 3). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 3
Amsparity-dosis voor kinderen met plaque psoriasis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
15 kg tot <30 kg	Aanvangsdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis
≥30 kg	Aanvangsdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis

Voortzetting van de behandeling na 16 weken dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Als herbehandeling met Amsparity geïndiceerd is, dient bovenstaande aanbeveling over de dosering en de behandelingsduur gevolgd te worden.

De veiligheid van adalimumab bij kinderen met plaque psoriasis is beoordeeld gedurende gemiddeld 13 maanden.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 4 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten (vanaf 12 jaar, met een gewicht van minstens 30 kg)

Er zijn geen klinische studies met adalimumab bij adolescente patiënten met HS gedaan. De dosering van adalimumab bij deze patiënten is bepaald met farmacokinetische modellen en simulatie (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosis Amsparity is 80 mg in week 0 gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1 via subcutane injectie.

Bij adolescente patiënten die onvoldoende reageren op Amsparity 40 mg eenmaal per twee weken, kan verhoging van de dosering naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken worden overwogen.

Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met Amsparity worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Amsparity dagelijks een lokaal antiseptisch middel voor hun HS-laesies te gebruiken.

Voortzetting van de behandeling na 12 weken dient zorgvuldig te worden heroverwogen wanneer een patiënt nog geen respons vertoont binnen deze periode.

Als de behandeling wordt onderbroken, kan er indien nodig opnieuw worden gestart met Amsparity.

De verhouding tussen voordelen en risico’s van aanhoudende langetermijnbehandeling moet regelmatig geëvalueerd worden (zie de gegevens voor volwassenen in rubriek 5.1).

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 12 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele ziekte van Crohn

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten met de ziekte van Crohn van 6 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 4). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 4
Amsparity-dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Gewicht patiënt	Inductiedosering	Onderhoudsdosering Te beginnen in week 4
<40 kg	• 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2	20 mg eenmaal per twee weken
≥40 kg	• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken

Patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering:
- <40 kg: 20 mg eenmaal per week
- ≥40 kg: 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken

Voortzetting van de behandeling dient zorgvuldig te worden overwogen wanneer een patiënt in week 12 nog geen respons vertoont.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele colitis ulcerosa

De aanbevolen dosis Amsparity voor patiënten van 6 tot en met 17 jaar met colitis ulcerosa is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 5). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Tabel 5
Amsparity dosis voor pediatrische patiënten met colitis ulcerosa

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4*
<40 kg	• 80 mg in week 0 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag) en • 40 mg in week 2 (gegeven als één injectie met 40 mg)	40 mg eenmaal per twee weken
≥40 kg	• 160 mg in week 0 (gegeven als vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) en	80 mg eenmaal per twee weken

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4*
	• 80 mg in week 2 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag)	

* Pediatrische patiënten die 18 jaar worden tijdens behandeling met Amsparity dienen door te gaan met de hun voorgeschreven onderhoudsdosis.

Voortzetting van de behandeling na 8 weken dient zorgvuldig te worden overwogen bij patiënten die geen tekenen van een respons vertonen binnen deze tijdsperiode.

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

De aanbevolen dosis Amsparity voor kinderen met uveïtis vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 6). Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie.

Voor juveniele uveïtis is er geen ervaring met de behandeling met adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat.

Tabel 6
Amsparity-dosis voor kinderen met uveïtis

Gewicht patiënt	Doseringsschema
<30 kg	20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat
≥30 kg	40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat

Bij initiatie van de Amsparity-behandeling kan één week voor aanvang van de onderhoudsbehandeling een oplaaddosis van 40 mg worden toegediend voor patiënten <30 kg of 80 mg voor patiënten ≥30 kg. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van een oplaaddosis Amsparity bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 5.2).

Er is geen relevante toepassing van Amsparity bij kinderen jonger dan 2 jaar voor deze indicatie.

De verhouding tussen voordelen en risico's van voortgezette langetermijnbehandeling moet jaarlijks geëvalueerd worden (zie rubriek 5.1).

Amsparity kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Wijze van toediening

Amsparity wordt toegediend via subcutane injectie. Een volledige gebruiksaanwijzing is te vinden in de bijsluiter.

Amsparity is in andere sterkten en toedieningsvormen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die TNF-antagonisten gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten. Patiënten moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose, voor, tijdens en na de behandeling met Amsparity. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Amsparity mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen, zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose, dienen het risico en de voordelen van behandeling met Amsparity te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie Andere opportunistische infecties).

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Amsparity, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Amsparity dient te worden stopgezet als er bij een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis optreedt en een geschikte antimicrobiële of antischimmeltherapie dient te worden geïnitieerd tot de infectie onder controle is gebracht. Artsen dienen de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij het gebruik van Amsparity overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gelijktijdig gebruik van immunosuppressiva.

Ernstige infecties

Bij patiënten die werden behandeld met adalimumab zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, veroorzaakt door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, parasitaire, virale of andere opportunistische infecties, zoals listeriose, legionellose en pneumocystose.

Andere ernstige infecties die zijn waargenomen in klinisch onderzoek zijn onder andere pneumonie, pyelonefritis, septische artritis en septikemie. Ziekenhuisopname of gevallen met fatale afloop geassocieerd met infecties zijn gemeld.

Tuberculose

Zowel reactivering als het ontstaan van tuberculose is gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Meldingen betroffen gevallen van pulmonale en extrapulmonale (d.w.z. gedissemineerde) tuberculose.

Vóór initiatie van de behandeling met Amsparity moeten alle patiënten worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve (“latente”) tuberculose-infectie. Deze evaluatie dient een gedetailleerde medische beoordeling te omvatten van de patiëntgeschiedenis betreffende tuberculose of mogelijke eerdere blootstelling aan mensen met actieve tuberculose en vroegere en/of huidige behandeling met immunosuppressiva. Er moeten gepaste screeningtests (d.w.z. tuberculine-huidtest en röntgenopname van de borst) worden uitgevoerd bij alle patiënten (plaatselijke richtlijnen kunnen van toepassing zijn).

Het is aanbevolen dat de wijze waarop deze testen zijn uitgevoerd en de resultaten ervan worden aangegeven in de Amsparity patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral in ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Amsparity-behandeling niet worden geïnitieerd (zie rubriek 4.3).

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Amsparity zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico's ervan.

Als latente tuberculose vermoed wordt, dient een arts met expertise op het gebied van de tuberculosebehandeling te worden geconsulteerd.

Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet vóór het begin van de behandeling met Amsparity gestart worden met antituberculeuze profylactische behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Amsparity bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculosetest en bij patiënten met latente of actieve tuberculose in de voorgeschiedenis, bij wie niet met zekerheid is vast te stellen dat ze adequaat zijn behandeld.

Ondanks tuberculose profylaxe behandeling, zijn er gevallen van gereactiveerde tuberculose geweest bij patiënten die met adalimumab werden behandeld. Bij sommige patiënten die met succes waren behandeld voor actieve tuberculose, trad tuberculose opnieuw op tijdens behandeling met adalimumab.

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Amsparity klachten/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie (bijvoorbeeld aanhoudend hoesten, emaciatie/gewichtsverlies, lichte koorts, lusteloosheid).

Andere opportunistische infecties

Opportunistische infecties, waaronder invasieve schimmelinfecties, zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met adalimumab. Deze infecties werden niet altijd herkend bij patiënten die TNF-antagonisten gebruikten en dit heeft geresulteerd in vertragingen bij het instellen van de adequate behandeling, met in sommige gevallen een fatale afloop.

Patiënten die klachten en symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte al dan niet gepaard gaand met shock, dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Amsparity dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een empirische antischimmeltherapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met invasieve schimmelinfecties.

<u>Hepatitis B-reactivering</u>

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist, waaronder adalimumab en die chronisch drager zijn van dit virus (d.w.z. oppervlakte-antigeen positief). Sommige gevallen waren fataal. Patiënten dienen getest te worden op hepatitis B-infectie voordat met de behandeling met Amsparity begonnen wordt. Voor patiënten die positief voor hepatitis B-infectie worden getest, wordt consultatie met een arts met ervaring met de behandeling van hepatitis B aanbevolen.

Dragers van het hepatitis B-virus die behandeling met Amsparity nodig hebben, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van actieve infectie met het hepatitis B-virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Er

zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het behandelen van patiënten die drager zijn van het hepatitis B-virus met antivirale therapie in combinatie met behandeling met TNF-antagonisten om hepatitis B-virus reactivering te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van hepatitis B optreedt, dient Amsparity te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder adalimumab, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of röntgenografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, waaronder multipele sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Amsparity wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Amsparity dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen zich ontwikkelt. Er is een bekende associatie tussen intermediaire uveïtis en centrale demyeliniserende aandoeningen. In patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis moet een neurologische beoordeling worden uitgevoerd voor aanvang van de Amsparity-behandeling en regelmatig tijdens de behandeling om reeds bestaande of zich ontwikkelende centrale demyeliniserende aandoeningen vast te stellen.

Allergische reacties

Tijdens klinische onderzoeken traden zelden ernstige allergische reacties geassocieerd met adalimumab op. Niet-ernstige allergische reacties op adalimumab traden tijdens klinische onderzoeken soms op. Na het toedienen van adalimumab zijn meldingen van ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, ontvangen. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige allergische reactie optreedt, dient de toediening van Amsparity onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Immunosuppressie

Bij een onderzoek met 64 patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met adalimumab waren er geen aanwijzingen voor onderdrukking van vertraagde hypersensitiviteit, verlaagde immunoglobulinewaarden of gewijzigde tellingen voor effector-T-, B-, en NK-cellen, monocyten/macrofagen en neutrofielen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

In de gecontroleerde delen van de klinische onderzoeken met TNF-antagonisten zijn meer gevallen van maligniteiten waaronder lymfomen waargenomen in de patiënten die TNF-antagonisten hebben gekregen vergeleken met de controlepatiënten. Echter, het voorkomen hiervan was zeldzaam. In postmarketingverband zijn gevallen van leukemie gemeld bij patiënten die behandeld waren met een TNF-antagonist. Er is een verhoogd achtergrondrisico op lymfomen en leukemie voor reumatoïde artritis-patiënten met langdurige, zeer actieve ontstekingsziekte, wat de inschatting van het risico compliceert. Met de huidige kennis kan een mogelijk risico op de ontwikkeling van lymfomen, leukemie en andere maligniteiten bij patiënten die behandeld worden met TNF-antagonisten niet worden uitgesloten.

Maligniteiten, waarvan sommige fataal, zijn in postmarketingverband gemeld bij kinderen, adolescenten en jongvolwassenen (tot 22 jaar) die werden behandeld met TNF-antagonisten (start van de behandeling bij een leeftijd ≤18 jaar), waaronder adalimumab. Ongeveer de helft van de gevallen betrof lymfomen. De andere gemelde gevallen betroffen een variëteit van verschillende maligniteiten, waaronder zeldzame maligniteiten die gewoonlijk in verband worden gebracht met immunosuppressie. Een risico op het ontwikkelen van maligniteiten bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met TNF-antagonisten kan niet worden uitgesloten.

Er zijn zeldzame postmarketing-gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met adalimumab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is gewoonlijk fataal. Enkele van deze hepatosplenische T-cellymfomen tijdens adalimumab-gebruik, deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor inflammatoire darmziekte gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Het mogelijke risico van de combinatie van azathioprine of 6-mercaptopurine en adalimumab moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Amsparity kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Er hebben geen onderzoeken plaatsgevonden waarbij patiënten met een achtergrond van maligniteiten geïncludeerd werden of patiënten bij wie de behandeling met adalimumab werd voortgezet nadat er zich bij hen een maligniteit had ontwikkeld. Voorzichtigheid is dus geboden bij de overweging om deze patiënten met adalimumab te behandelen (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten, meer bepaald patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Amsparity te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom-huidkanker. Er zijn namelijk meldingen van melanoom en merkelcelcarcinoom bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten waaronder adalimumab (zie rubriek 4.8).

In een oriënterend klinisch onderzoek waarin het gebruik van een andere TNF-antagonist, infliximab, werd geëvalueerd bij patiënten met matig ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD-patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

Op basis van de huidige gegevens is het niet bekend of behandeling met adalimumab het risico op de ontwikkeling van dysplasie of colonkanker beïnvloedt. Alle patiënten met colitis ulcerosa die een verhoogd risico hebben op dysplasie of coloncarcinoom (bijvoorbeeld patiënten met langdurige colitis ulcerosa of primaire scleroserende cholangitis) of die een voorgeschiedenis hebben van dysplasie of coloncarcinoom, dienen voorafgaand aan de behandeling en gedurende hun ziekteverloop met regelmaat te worden onderzocht op dysplasie. Deze controle dient overeenkomstig de lokale richtlijnen te bestaan uit o.a. colonoscopie en biopten.

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn gemeld in samenhang met adalimumab. Patiënten die Amsparity gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij klachten en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Amsparity dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valente pneumokokkenvaccinatie en de trivalente influenzavirusvaccinatie zijn waargenomen in een studie met 226 volwassen personen met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab of placebo. Er zijn geen gegevens bekend over de secundaire overdracht van een infectie door levende vaccins bij patiënten die adalimumab gebruiken.

Het wordt aanbevolen om kinderen, indien mogelijk, vóór het starten met de behandeling met adalimumab alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen.

Patiënten die adalimumab gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Congestief hartfalen

In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met adalimumab behandelde patiënten. Bij het gebruik van Amsparity bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Amsparity is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Amsparity moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Amsparity kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuunaandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Amsparity symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Amsparity niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten

In klinische onderzoeken zijn ernstige infecties gemeld na gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF-antagonist, etanercept, zonder toegevoegd voordeel vergeleken met etanercept alleen. Gezien de aard van de bijwerkingen die waargenomen werden bij de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten een vergelijkbare toxiciteit veroorzaken. Daarom wordt de combinatie van adalimumab en anakinra niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van adalimumab met andere biologische DMARD's (bijv. anakinra en abatacept) of andere TNF-antagonisten wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties (zie rubriek 4.5).

Chirurgische ingrepen

Er is beperkte ervaring omtrent de veiligheid van chirurgische ingrepen bij patiënten die behandeld worden met adalimumab. Er dient rekening gehouden te worden met de lange halfwaardetijd van adalimumab als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Amsparity gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is beperkte ervaring omtrent de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunnedarmobstructie

Gebrek aan respons op behandeling voor de ziekte van Crohn kan een indicatie zijn voor de aanwezigheid van een gefixeerde fibrotische vernauwing, waarvoor chirurgische behandeling noodzakelijk is. Beschikbare gegevens wijzen erop dat adalimumab vernauwingen niet verergert of veroorzaakt.

Ouderen

De frequentie van ernstige infecties tijdens adalimumab-behandeling was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar (3,7%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (1,5%). Enkele hadden een fatale uitkomst.

Bijzondere aandacht voor het risico op infecties dient in acht genomen te worden bij de behandeling van ouderen.

Pediatrische patiënten

Zie Vaccinaties hierboven.

Hulpstoffen met bekend effect

Polysorbaat

Dit middel bevat polysorbaat 80. Amsparity 40 mg oplossing voor injectie bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit en voorgevulde pen van 0,8 ml met een enkele dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaat 80 kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Adalimumab is onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en artritis psoriatica die adalimumab als monotherapie gebruikten en bij patiënten die gelijktijdig methotrexaat gebruikten. De aanmaak van antilichamen was lager wanneer adalimumab samen met methotrexaat werd gegeven in vergelijking met de monotherapie. Toediening van adalimumab zonder methotrexaat resulteerde in een verhoogde aanmaak van antilichamen, een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van adalimumab (zie rubriek 5.1).

De combinatie van Amsparity en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 "Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten").

De combinatie van Amsparity en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 "Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten").

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te overwegen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen en het gebruik daarvan gedurende ten minste vijf maanden na de laatste Amsparity-behandeling voort te zetten.

Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2.100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1.500 die in het eerste trimester waren blootgesteld, wijzen niet op een toename van het aantal misvormingen bij de pasgeborene.

In een prospectief cohortregister waren 257 vrouwen met reumatoïde artritis (RA) of de ziekte van Crohn (CD) die ten minste tijdens het eerste trimester met adalimumab waren behandeld, en 120 vrouwen met RA of CD die niet met adalimumab waren behandeld geïncludeerd. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboorteafwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboorteafwijking was 6/69 (8,7%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met RA en 5/74 (6,8%) bij de

onbehandelde vrouwen met RA (niet-gecorrigeerde OR 1,31; 95%-BI 0,38-4,52) en 16/152 (10,5%) bij de met adalimumab behandelde vrouwen met CD en 3/32 (9,4%) bij de onbehandelde vrouwen met CD (niet-gecorrigeerde OR 1,14; 95%-BI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95%-BI 0,45-2,73) met RA en CD gecombineerd. Er waren geen duidelijke verschillen tussen de met adalimumab behandelde vrouwen en de onbehandelde vrouwen voor de secundaire eindpunten spontane abortussen, geringe geboorteafwijkingen, vroeggeboortes, lengte van de baby bij de geboorte en ernstige of opportunistische infecties. Er werden geen doodgeboortes of maligniteiten gemeld. De interpretatie van de gegevens kan zijn beïnvloed door methodologische beperkingen van de studie, waaronder de geringe steekproefgrootte en niet-gerandomiseerde opzet.

Bij een onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij apen waren er geen aanwijzingen voor toxiciteit voor de moeder, embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar over de postnatale toxiciteit van adalimumab (zie rubriek 5.3).

Doordat adalimumab remmend werkt op TNFα, kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen bij de pasgeborene. Adalimumab mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als daar een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Adalimumab kan de placenta passeren naar het serum van kinderen van vrouwen die tijdens hun zwangerschap met adalimumab worden behandeld. Als gevolg hiervan kunnen deze kinderen een verhoogd risico op infectie hebben. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit de gepubliceerde literatuur wijzen erop dat adalimumab in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden: de concentratie adalimumab in moedermelk is 0,1% tot 1% van de serumconcentratie van de moeder. Oraal toegediende immunoglobuline G-eiwitten ondergaan intestinale proteolyse en hebben een beperkte biologische beschikbaarheid. Er worden geen effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Amsparity kan dan ook tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen preklinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de invloed van adalimumab op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Adalimumab kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Amsparity (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Adalimumab is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9.506 patiënten in de cruciale gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande ziekte, met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis) en met axiale spondylartritis (spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), artritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In deze cruciale gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of actieve comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de cruciale studies bedroeg 5,9% voor de patiënten die adalimumab gebruikten en 5,4% voor met controle behandelde patiënten.

De meest gemelde bijwerkingen zijn infecties (zoals nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen en sinusitis), reacties op de injectieplaats (erytheem, jeuk, bloeding, pijn of zwelling), hoofdpijn en skeletspierpijn.

Voor adalimumab zijn meldingen van ernstige bijwerkingen gedaan. TNF-antagonisten zoals adalimumab hebben een effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden.

Fatale en levensbedreigende infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en TB), HBV-reactivatie en verscheidene maligniteiten (waaronder leukemie, lymfomen en HSTCL) zijn ook gemeld bij gebruik van adalimumab.

Ook zijn meldingen gedaan van ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties. Deze omvatten zeldzame gevallen van pancytopenie, aplastische anemie, centrale en perifere demyeliniserende aandoeningen en meldingen van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en Stevens-Johnson-syndroom.

Pediatrische patiënten

Over het algemeen waren de bijwerkingen bij kinderen qua frequentie en type vergelijkbaar met de bij volwassen patiënten waargenomen bijwerkingen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De vermelde lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en op postmarketingervaring en is weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie hieronder in tabel 7: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De hoogste frequentie die werd waargenomen bij de verschillende indicaties is opgenomen. Een asterisk (*) in de ‘Systeem/orgaanklasse’-kolom betekent dat aanvullende informatie elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 gevonden kan worden.

Tabel 7
Bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen*	zeer vaak	luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie)

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	vaak	systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastro-enteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorinfecties, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis[1]
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longneoplasma en schildklierneoplasma), melanoom**
	zelden	leukemie[1]
	niet bekend	hepatosplenisch T-cellymfoom[1], merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid)[1], Kaposi-sarcoom

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	zeer vaak	leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie
	vaak	leukocytose, trombocytopenie
	soms	idiopathische trombocytopenische purpura
	zelden	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypergevoeligheid, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose[1], vasculitis
	zelden	anafylaxie[1]
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, uitdroging
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, insomnia
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident[1], tremor, neuropathie
	zelden	multipele sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom)[1]
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog
	soms	dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	draaiduizeligheid
	soms	doofheid tinnitus
Hartaandoeningen*	vaak	tachycardie
	soms	myocardinfarct[1], aritmieën, congestief hartfalen
	zelden	hartstilstand

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie[1], interstitiële longaandoening, chronische obstructieve longziekte (COPD), pneumonitis, pleurale effusie[1]
	zelden	Longfibrose[1]
Maagdarmstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwelling van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie[1]
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B[1] auto-immuunhepatitis[1]
	niet bekend	leverfalen[1]

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris)[1], urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia[1], pruritus
	soms	nachtzweten, litteken
	zelden	erythema multiforme[1], Stevens-Johnson-syndroom[1], angio-oedeem[1], cutane vasculitis[1], lichenoïde huidreactie[1]
	niet bekend	verergering van symptomen van dermatomyositis[1]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierpijn
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematodes
	zelden	lupusachtig syndroom[1]
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	nierfunctiestoornissen, hematurie
	soms	nycturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	zeer vaak	reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats)
	vaak	pijn op de borst, oedeem, pyrexie[1]
	soms	ontsteking

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), bloedlactaatdehydrogenase verhoogd
	niet bekend	gewichtstoename[2]
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	vertraagd herstel

* nadere informatie is elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 te vinden
** inclusief aanvullende open-label onderzoeken
[1] inclusief spontane meldingen
[2] De gemiddelde gewichtsverandering vanaf baseline voor adalimumab varieerde van 0,3 kg tot 1,0 kg voor de verschillende indicaties voor volwassenen ten opzichte van (minus) -0,4 kg tot 0,4 kg voor placebo gedurende een behandelperiode van 4-6 maanden. Er werd ook een gewichtstoename van 5-6 kg waargenomen in langlopende verlengingsonderzoeken met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 1-2 jaar zonder controlegroep, met name bij patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het mechanisme achter dit effect is onduidelijk, maar zou verband kunnen houden met het ontstekingsremmende effect van adalimumab.

Hidradenitis suppurativa

Het veiligheidsprofiel voor HS-patiënten die eenmaal per week met adalimumab werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Uveïtis

Het veiligheidsprofiel voor patiënten met uveïtis die eenmaal per twee weken met adalimumab werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van adalimumab.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In de cruciale gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen traden bij 12,9% van de met adalimumab behandelde patiënten reacties op de injectieplaats op (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn of zwelling), in vergelijking met 7,2% van de patiënten die placebo of actieve controle kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de cruciale gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen bedroeg het incidentiecijfer voor infectie 1,51 per patiëntjaar bij de met adalimumab behandelde patiënten en 1,46 per patiëntjaar bij de met placebo en actieve controle behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovensteluchtweginfecties en sinusitis. De meeste patiënten bleven op adalimumab na het verdwijnen van de infectie.

De incidentie van ernstige infecties bedroeg 0,04 per patiëntjaar bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,03 per patiëntjaar bij met placebo en actieve controle behandelde patiënten.

In gecontroleerde en open-label onderzoeken met adalimumab bij volwassenen en kinderen zijn ernstige infecties (waaronder fatale infecties, die zelden voorkwamen) gemeld, waaronder tuberculose

(inclusief miliaire en extrapulmonale locaties) en invasieve opportunistische infecties (o.a. gedissemineerde of extrapulmonaire histoplasmose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kunnen duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 249 pediatrische patiënten met een blootstelling van 655,6 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis). Daarnaast zijn er geen maligniteiten waargenomen bij 192 kinderen met een blootstelling van 498,1 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab in kinderen met de ziekte van Crohn. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 77 pediatrische patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met chronische plaque psoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 93 pediatrische patiënten met een blootstelling van 65,3 patiëntjaren tijdens een adalimumab-onderzoek bij pediatrische patiënten met colitis ulcerosa. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrische patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van cruciale adalimumab-onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, andere dan lymfomen en niet-melanoom-huidkanker, geobserveerd met een incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 patiëntjaren bij 5.291 met adalimumab behandelde patiënten versus een incidentie van 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 patiëntjaren bij 3.444 controlepatiënten (mediane behandelingsduur was 4,0 maanden voor adalimumab en 3,8 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom huidcarcinomen was 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 patiëntjaren bij de met adalimumab behandelde patiënten en 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van deze onderzoeken en de lopende en afgeronde open-label extensieonderzoeken met een mediane duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten geïncludeerd waren en meer dan 26.439 patiëntjaren van therapie, is het waargenomen aantal maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom-huidcarcinomen ongeveer 8,5 per 1.000 patiëntjaren. De geobserveerde incidentie van niet-melanoom-huidcarcinomen bedraagt ongeveer 9,6 per 1.000 patiëntjaren en voor lymfomen ongeveer 1,3 per 1.000 patiëntjaren.

Tijdens postmarketingervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de spontaan gerapporteerde incidentie van maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaren. De spontaan gerapporteerde incidenties van niet-melanoom-huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaren (zie rubriek 4.4).

Zeldzame postmarketing-gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met adalimumab (zie rubriek 4.4).

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met

adalimumab behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve controle behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleair-antilichaamtiters hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis- en artritis psoriatica-onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op het ontstaan van lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centraal zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en artritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 6,1% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,3% van de patiënten in de controle-arm. De meeste ALAT-verhogingen kwamen voor tijdens gelijktijdig gebruik van methotrexaat. In het fase 3-klinische onderzoek kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis met een leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waarbij de controleperiode varieerde van 4 tot 52 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 0,9% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,9% van de patiënten in de controle-arm.

In het fase 3-klinisch onderzoek met adalimumab werden bij patiënten met juveniele ziekte van Crohn de werkzaamheid en veiligheid tot 52 weken behandeling beoordeeld van twee op lichaamsgewicht aangepaste onderhoudsdoseringregimes na een op lichaamsgewicht aangepaste inductietherapie. Hierbij kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In gecontroleerde fase 3-klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met plaque psoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,8% van de patiënten in de controle-arm.

Er kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥3xULN voor in het fase 3-onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen patiënten met hidradenitis suppurativa adalimumab (toegediend in initiële doses van 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2, gevolgd door wekelijkse doses van 40 mg vanaf week 4) waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 16 weken. ALAT-verhogingen van ≥3xULN kwamen voor bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,6% van de patiënten in de controle-arm.

In gecontroleerde onderzoeken kregen volwassen patiënten met uveïtis adalimumab (initiële doses van 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1) tot 80 weken met een mediane blootstelling van respectievelijk 166,5 dagen en 105,0 dagen voor de met adalimumab-behandelde patiënten en de patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van ≥3xULN kwamen hierbij voor bij 2,4% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 2,4% van de patiënten in de controle-arm.

In het gecontroleerde fase 3-onderzoek van adalimumab bij patiënten met juveniele colitis ulcerosa (N=93) waarin de werkzaamheid en veiligheid werden beoordeeld van een onderhoudsdosering van

0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken (N=31) en een onderhoudsdosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week (N=32), volgend op een voor lichaamsgewicht gecorrigeerde inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 (N = 63), of een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 (N=30), kwamen ALT-verhogingen van ≥3 x ULN voor bij 1,1% (1/93) van de patiënten.

Bij de klinische onderzoeken van alle indicaties waren patiënten met een verhoogd ALAT klachtenvrij en in de meeste gevallen waren de verhogingen voorbijgaand van aard en verdwenen gedurende de voortzetting van de behandeling. Er zijn echter ook postmarketingmeldingen van leverfalen, evenals minder ernstige leveraandoeningen die kunnen voorafgaan aan leverfalen, zoals hepatitis waaronder auto-immuunhepatitis bij patiënten die adalimumab kregen.

Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine

Tijdens onderzoeken bij volwassenen met de ziekte van Crohn werden hogere incidenties van maligne en ernstige infectiegerelateerde bijwerkingen gezien bij de combinatie van adalimumab en azathioprine/6-mercaptopurine in vergelijking met alleen adalimumab.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen tijdens klinische onderzoeken. De hoogste geëvalueerde dosering bestond uit verschillende intraveneuze doses van 10 mg/kg, hetgeen ongeveer overeenkomt met 15 maal de aanbevolen dosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressieve middelen, Tumornecrosefactor-alfa (TNF-α)-remmers. ATC-code: L04AB04

Amsparity is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).

Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking van TNF door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren.

Adalimumab moduleert ook de biologische respons die wordt geïnduceerd of gereguleerd door TNF, waaronder wijzigingen in de concentraties van adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor leukocytenmigratie (ELAM-1, VCAM-1 en ICAM-1 met een IC_{50} van 0,1-0,2 nM).

Farmacodynamische effecten

Na behandeling met adalimumab werd er een snelle daling ten opzichte van uitgangsniveau vastgesteld van de concentraties van de bij ontsteking optredende acutefase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)) en de sedimentatiesnelheid van de erytrocyten (ESR: *erythrocyte sedimentation rate*)

en serumcytokinen (IL-6) bij patiënten met reumatoïde artritis. De serumwaarden van matrixmetalloproteïnases (MMP-1 en MMP-3), die voor de remodellering van het weefsel zorgen wat leidt tot kraakbeendestructie, waren eveneens verlaagd na toediening van adalimumab. Met adalimumab behandelde patiënten vertonen gewoonlijk een verbetering van de hematologische tekenen van chronische ontsteking.

Een snelle afname van de CRP-spiegels werd ook waargenomen bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en hidradenitis suppurativa na behandeling met adalimumab. Bij patiënten met de ziekte van Crohn werd een afname van het aantal cellen dat ontstekingsmarkers in de dikke darm tot expressie brengt waargenomen, waaronder een significante afname van de expressie van TNFα. Endoscopische onderzoeken van darmslijmvlies hebben mucosale genezing aangetoond bij patiënten die met adalimumab worden behandeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

Adalimumab is geëvalueerd bij meer dan 3.000 patiënten in alle klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis. De werkzaamheid en veiligheid van adalimumab werden beoordeeld in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde en goedgecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld.

In RA-onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥18 jaar oud waren, bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonden en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op 10 tot 25 mg elke week. Er werd gedurende 24 weken eenmaal per twee weken een dosis van 20, 40 of 80 mg adalimumab of placebo gegeven.

In RA-onderzoek II werden 544 patiënten geëvalueerd met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥18 jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per twee weken, afgewisseld met placebo op de andere week, of eenmaal per week toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Er waren geen andere ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen toegelaten.

In RA-onderzoek III werden 619 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥18 jaar oud waren en die een ineffectieve respons hadden op doseringen van 12,5 tot 25 mg methotrexaat of intolerant waren voor eenmaal per week 10 mg methotrexaat. In dit onderzoek waren er drie groepen. De eerste kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week placebo-injecties. De tweede kreeg gedurende 52 weken eenmaal per week 20 mg adalimumab. De derde groep kreeg eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab en de andere weken placebo-injecties. Na voltooiing van de eerste 52 weken werden 457 patiënten opgenomen in een open–label extensiefase waarin 40 mg adalimumab/MTX eenmaal per twee weken werd toegediend gedurende een periode van maximaal 10 jaar.

In RA-onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die ≥18 jaar oud waren. De patiënten konden ofwel nog geen ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande antireumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflonumide, hydroxychloroquine, sulfasalazine en/of goudzouten. De patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab of placebo gedurende een periode van 24 weken.

RA-onderzoek V evalueerde 799 methotrexaat-naïeve volwassene patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekteduur minder dan 9 maanden). Deze studie

evalueerde de werkzaamheid van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat als combinatietherapie, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken als monotherapie en methotrexaat als monotherapie bij vermindering van de klachten en symptomen en progressie van gewrichtsschade bij reumatoïde artritis gedurende 104 weken. Na voltooiing van de eerste 104 weken werden 497 patiënten opgenomen in een open–label extensiefase waarin 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken werd toegediend gedurende een periode van maximaal 10 jaar.

Het primaire eindpunt in RA-onderzoeken I, II en III en het secundaire eindpunt in RA-onderzoek IV was het percentage patiënten dat in week 24 of 26 een ACR 20-respons vertoonde. Het primaire eindpunt in RA-onderzoek V was het percentage patiënten dat in week 52 een ACR 50-respons vertoonde. RA-onderzoeken III en V hadden als verdere primaire eindpunten op 52 weken vertraging van de progressie van de aandoening (als bepaald d.m.v. de resultaten van röntgenonderzoek). RA-onderzoek III had tevens als primair eindpunt de wijzigingen in de kwaliteit van leven.

ACR-respons

Het percentage met adalimumab behandelde patiënten met een ACR-respons van 20, 50 en 70 was in de RA-onderzoeken I, II en III onderling consistent. Tabel 8 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg.

Tabel 8
ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken (percentage patiënten)

Respons	**RA-onderzoek I[a]****		**RA-onderzoek II[a]****		**RA-onderzoek III[a]****	
	Placebo/ MTX[c] n=60	**Adalimumab[b]/MTX[c] n=63**	**Placebo n=110**	**Adalimumab[b] n=113**	**Placebo /MTX[c] n=200**	**Adalimumab[b] /MTX[c] n=207**
ACR 20						
6 maanden	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	24,0%	58,9%
ARC 50						
6 maanden	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 maanden	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 maanden	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	4,5%	23,2%

[a] RA-onderzoek I op 24 weken, RA-onderzoek II op 26 weken en RA-onderzoek III op 24 en 52 weken
[b] 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend
[c] MTX=methotrexaat
** p <0,01, adalimumab versus placebo

In RA-onderzoeken I-IV vertoonden alle afzonderlijke componenten van de ACR-responscriteria (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, beoordeling door arts en patiënt van de ziekteactiviteit en pijn, 'disability index' (HAQ)-scores en CRP (mg/dl)-waarden) een verbetering in week 24 of 26 in vergelijking met placebo. In RA-onderzoek III bleven deze verbeteringen gedurende 52 weken gehandhaafd.

In de open-label extensiefase van het RA-onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 207 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten 114 patiënten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 5 jaar. Hiervan hadden

86 patiënten (75,4%) een ACR-respons van 20; 72 patiënten (63,2%) hadden een ACR-respons van 50; en 41 patiënten (36%) hadden een ACR-respons van 70. 81 van de 207 patiënten zetten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 64 patiënten (79,0%) een ACR-respons van 20; 56 patiënten (69,1%) hadden een ACR-respons van 50; en 43 patiënten (53,1%) hadden een ACR-respons van 70.

In RA-onderzoek IV was de ACR 20-respons van patiënten behandeld met adalimumab plus standaardbehandeling statistisch significant beter dan die van patiënten behandeld met placebo plus standaardbehandeling (p<0,001).

In RA-onderzoeken I-IV behaalden met adalimumab behandelde patiënten reeds één tot twee weken na het begin van de behandeling statistisch significante ACR 20- en 50-responsen in vergelijking met placebo.

In RA-onderzoek V bij kort bestaande reumatoïde artritis-patiënten die methotrexaat-naïef waren, leidde de combinatietherapie van adalimumab met methotrexaat tot een snellere en significant hogere ACR-respons dan met methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 9).

Tabel 9
ACR-respons in RA-onderzoek V (percentage patiënten)

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

[a] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[b] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.
[c] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek V bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd werden naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten 170 patiënten de behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 154 patiënten (90,6%) een ACR-respons van 20; 127 patiënten (74,7%) hadden een ACR-respons van 50; en 102 patiënten (60,0%) hadden een ACR-respons van 70.

In week 52 behaalde 42,9% van de patiënten die behandeld werden met adalimumab/methotrexaat combinatietherapie klinische remissie (DAS28 (CRP) <2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met adalimumab monotherapie. De combinatietherapie adalimumab/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de methotrexaat (p<0,001) en adalimumab monotherapie (p<0,001) wat betreft het behalen van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matige tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie-onderzoeken waren vergelijkbaar (p=0,447). Van de 342 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar adalimumab monotherapie of adalimumab/methotrexaat combinatietherapie en in de open-label extensiestudie kwamen, voltooiden

171 patiënten 10 jaar behandeling met adalimumab. Van deze patiënten werd bij 109 patiënten (63,7%) klinische remissie gemeld na 10 jaar.

Radiografische respons

In RA-onderzoek III, waarin de met adalimumab behandelde patiënten een gemiddelde duur van reumatoïde artritis hadden van ongeveer 11 jaar, werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als een verandering in de aangepaste totale Sharp-score (TSS) en de componenten daarvan, namelijk de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingsscore (JSN). Adalimumab/methotrexaat-patiënten vertoonden een significant mindere radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 10).

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek III werd de vermindering van de progressiesnelheid van structurele schade in een subgroep van patiënten gedurende 8 en 10 jaar gehandhaafd. 81 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 8 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 48 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline. 79 van de 207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg adalimumab, werden na 10 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 40 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline.

Tabel 10
Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA-onderzoek III

	Placebo /MTX[a]	**Adalimumab/ MTX 40 mg eenmaal per twee weken**	**Placebo/MTX-adalimumab/MTX (95% betrouwbaarheids-interval[b])**	**p-waarde**
Totale Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001[c]
Erosiescore	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN[d]-score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

[a] methotrexaat
[b] 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab.
[c] Gebaseerd op rank-analyse
[d] Gewrichtsruimte-vernauwingsscore

In RA-onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste totale Sharp-score (zie tabel 11).

Tabel 11
Gemiddelde radiografische veranderingen in week 52 in RA-onderzoek V

	MTX N=257 (95% betrouwbaarheids-interval)	**Adalimumab N=274 (95% betrouwbaar-heidsinterval)**	**Adalimumab/ MTX N=268 (95% betrouwbaar-heidsinterval)**	**p-waarde[a]**	**p-waarde[b]**	**p-waarde[c]**
Totale Sharp-score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
Erosiescore	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

[a] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

	MTX N=257 (95% betrouwbaarheids-interval)	Adalimumab N=274 (95% betrouwbaar-heidsinterval)	Adalimumab/ MTX N=268 (95% betrouwbaar-heidsinterval)	p-waarde[a]	p-waarde[b]	p-waarde[c]

[b] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

[c] p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

Na 52 weken en 104 weken behandeling was het percentage patiënten zonder progressie (verandering in de aangepaste totale Sharp-score ≤0,5 t.o.v. het uitgangsniveau) significant hoger bij adalimumab/methotrexaat combinatietherapie (63,8% en 61,2% respectievelijk) in vergelijking met methotrexaat monotherapie (37,4% en 33,5% respectievelijk, p<0,001) en adalimumab monotherapie (50,7%, p<0,002 en 44,5%, p<0,001 respectievelijk).

In de open-label extensiefase van RA-onderzoek V was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste totale Sharp-score respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9 bij patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd werden naar methotrexaat monotherapie, adalimumab monotherapie en de adalimumab/methotrexaat combinatietherapie. Het bijbehorende percentage patiënten zonder radiografische progressie was respectievelijk 31,3%, 23,7% en 36,7%.

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de disability index op de Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt in week 52 in RA-onderzoek III. Alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index' vanaf uitgangsniveau tot maand 6 vergeleken met placebo en in RA-onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld op week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle adalimumab-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (RA-onderzoeken I, III, IV).

In RA-onderzoek III bleef de verbetering bij de meeste patiënten die verbetering in fysieke functie bereikten en hun behandeling voortzetten gehandhaafd gedurende week 520 (120 maanden) van de open-label behandeling. De verbetering van de kwaliteit van leven werd gemeten tot week 156 (36 maanden) en de verbetering werd gehandhaafd gedurende die periode.

In RA-onderzoek V was de verbetering in de HAQ-'disability index' en het fysieke gedeelte van de SF-36 groter (p<0,001) voor adalimumab/methotrexaat combinatietherapie versus methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52, die behouden werd tot week 104. Van de 250 patiënten die de open-label extensiestudie voltooiden, bleven de verbeteringen in fysieke functie gehandhaafd gedurende 10 jaar behandeling.

Axiale spondylartritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met spondylitis ankylopoetica die onvoldoende reageerden op conventionele therapie, in twee gerandomiseerde, 24 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (de gemiddelde basisscore van

de activiteit van de ziekte [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] was 6,3 in alle groepen). Negenenzeventig (20,1%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met ziektemodificerende antireumatica, en 37 (9,4%) patiënten met glucocorticoïden. De blinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin de patiënten adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan kregen toegediend voor nog eens 28 weken. Proefpersonen (n=215, 54,7%) die ASAS 20 niet binnen 12, 16 of 20 weken bereikten, kregen vroegtijdig open-label adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan en werden verder behandeld als non-responders in de dubbelblinde statistische analyses.

In het grotere AS-onderzoek I dat 315 patiënten omvatte toonden de resultaten statistisch significante verbetering van de klachten en symptomen van spondylitis ankylopoetica bij patiënten die met adalimumab werden behandeld in vergelijking tot placebo. Een significante respons werd voor het eerst waargenomen in week 2 en hield gedurende 24 weken aan (tabel 12).

Tabel 12
Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd AS-onderzoek – Onderzoek I
Vermindering van klachten en symptomen

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

***,** Statistisch significant bij p<0,001, <0,01 voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo in week 2, 12 en 24

[a] Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (Assessments in Ankylosing Spondylitis)

[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

De met adalimumab behandelde patiënten hadden een significante verbetering in week 12 die tot in week 24 aanhield in zowel de SF-36 als de Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Vergelijkbare trends (niet alle statistisch significant) werden waargenomen in het kleinere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde AS-onderzoek II bij 82 volwassen patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica.

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS (nr-axSpA). In het nr-axSpA I-onderzoek werden patiënten met actieve nr-axSpA onderzocht. In het nr-axSpA II-onderzoek (‘withdrawal’ studie) kregen patiënten met actieve nr-axSpA die tijdens open-label behandeling met adalimumab remissie hadden bereikt, een placebobehandeling of werd de behandeling met adalimumab voortgezet.

Nr-axSpA I-onderzoek

In het nr-axSpA I-onderzoek werd adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken onderzocht in een gerandomiseerd, 12 weken durend, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 185 patiënten met actieve nr-axSpA (gemiddelde baselinescore van ziekteactiviteit [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] was 6,4 voor patiënten die met adalimumab werden behandeld en 6,5 voor diegenen die met placebo werden behandeld) die een inadequate respons hadden op of intolerant waren voor ≥1 NSAID's of een contra-indicatie hadden voor NSAID's.

Drieëndertig (18%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARD's) en 146 (79%) patiënten met NSAID's bij baseline. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin patiënten tot 144 additionele weken adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan kregen. Resultaten van week 12 toonden een statistisch significante verbetering van de klachten en symptomen van actieve nr-axSpA bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van placebo (tabel 13).

Tabel 13
Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd nr-axSpA I-onderzoek

Dubbelblind **Respons in week 12**	**Placebo** **N=94**	**Adalimumab** **N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS partiële remissie	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS inactieve ziekte	4%	24%***
hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI sacro-iliacale gewrichten[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI wervelkolom[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] Onderzoek door spondylartritis internationale gemeenschap (Assessments of SpondyloArthritis international Society)
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] gemiddelde verandering ten opzichte van baseline
[e] n=91 placebo en n=87 adalimumab
[f] high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)
[g] n=73 placebo en n=70 adalimumab
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 placebo en adalimumab
[j] n=82 placebo en n=85 adalimumab
***, **, * Statistisch significant bij respectievelijk p<0,001, <0,01, en <0,05 voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo.

De verbetering van klachten en symptomen hield aan gedurende de open-label extensie van de adalimumab-behandeling tot en met week 156.

Remmen van ontstekingen

In met adalimumab behandelde patiënten hield een significante verbetering aan van tekenen van ontsteking, zoals gemeten door hs-CRP en MRI van zowel sacro-iliacale gewrichten als de wervelkolom respectievelijk tot en met week 156 en week 104.

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren werden beoordeeld aan de hand van de HAQ-S en de SF-36 vragenlijsten. Adalimumab toonde een statistisch significant grotere verbetering in de HAQ-S totaalscore en de SF-36 fysieke componenten score (PCS) van baseline tot week 12 vergeleken met placebo. Verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren bleven gehandhaafd gedurende het open-label extensieonderzoek tot en met week 156.

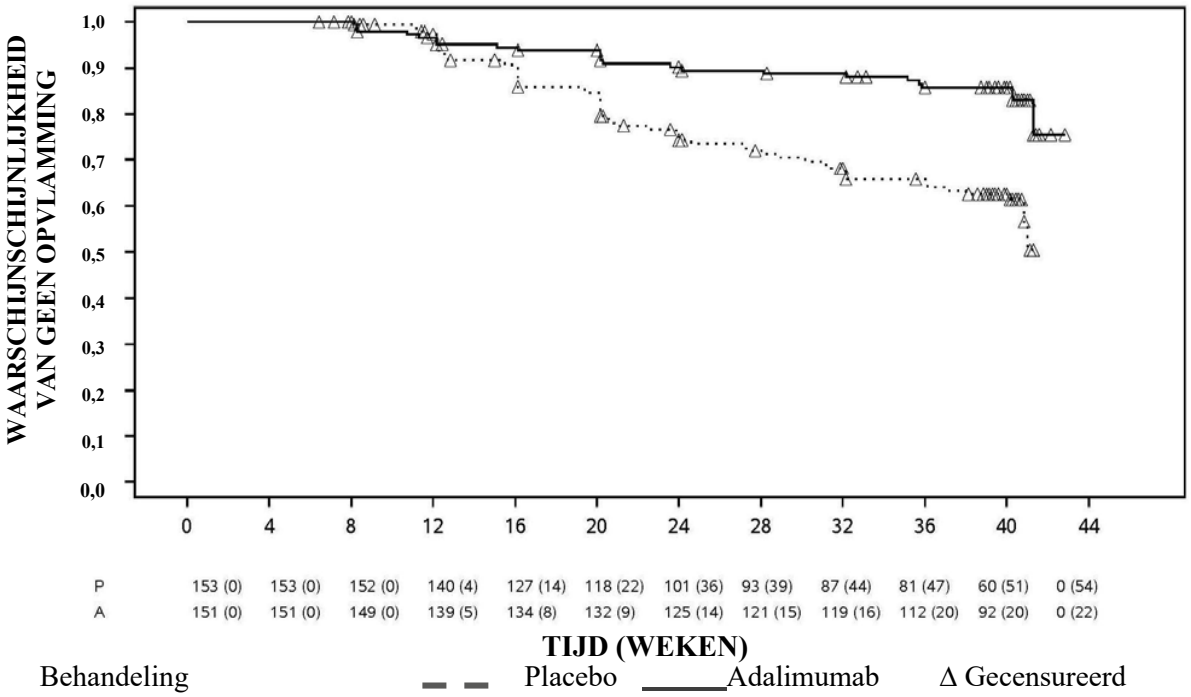
Nr-axSpA II-onderzoek

673 patiënten met actieve nr-axSpA (gemiddelde ziekteactiviteit bij baseline [BASDAI] was 7,0) die een inadequate respons hadden op ≥ 2 NSAID's, intolerant waren of een contra-indicatie hadden voor NSAID's, namen deel aan de open-label periode van het nr-axSpA II-onderzoek waarin ze gedurende 28 weken adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken kregen.

Deze patiënten vertoonden ook objectief bewijs van ontsteking in de sacro-iliacale gewrichten of de wervelkolom op MRI of een verhoogd hs-CRP. Patiënten die tijdens de open-label periode aanhoudende remissie bereikten gedurende minimaal 12 weken (N=305) (ASDAS <1,3 in week 16, 20, 24 en 28) werden vervolgens gerandomiseerd naar ofwel voortgezette behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken (N=152) of placebo (N=153) voor 40 additionele weken in een dubbelblinde, placebogecontroleerde periode (totale onderzoeksduur 68 weken). Proefpersonen die tijdens de dubbelblinde periode een opvlamming kregen, mochten een rescue-behandeling krijgen van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken gedurende minimaal 12 weken.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage patiënten zonder opvlamming in week 68 van het onderzoek. Een opvlamming werd gedefinieerd als ASDAS ≥2,1 tijdens twee opeenvolgende bezoeken met vier weken ertussen. Gedurende de dubbelblinde periode kreeg een hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen geen opvlamming van de ziekte in vergelijking met patiënten die placebo kregen (70,4% vs. 47,1%, p<0,001) (Figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot opvlamming in nr-axSpA-onderzoek II



NB: P=Placebo (aantal met risico (met opvlamming)); A=Adalimumab (aantal met risico (met opvlamming)).

Van de 68 patiënten die een opvlamming kregen in de placebogroep voltooiden 65 patiënten een periode van 12 weken met adalimumab als rescue-behandeling. Van hen bereikten 37 patiënten (56,9%) opnieuw remissie (ASDAS<1,3) 12 weken nadat ze opnieuw begonnen waren met de open-label behandeling.

In week 68 vertoonden patiënten die onafgebroken met adalimumab behandeld waren een statistisch significant grotere verbetering in de klachten en symptomen van actieve nr-axSpA in vergelijking met patiënten die waren toegewezen aan de placebogroep tijdens de dubbelblinde periode van het onderzoek (tabel 14).

Tabel 14
Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerde periode van nr-axSpA II-onderzoek

Dubbelblind **Respons in week 68**	**Placebo** **N=153**	**Adalimumab** **N=152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4%***
ASAS[a,b] 40	45,8%	65,8%***
ASAS[a] partiële remissie	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] inactieve ziekte	33,3%	57,2%***
Partiële opvlamming[d]	64,1%	40,8%***

[a] Onderzoek door spondylartritis internationale gemeenschap (Assessments of SpondyloArthritis international Society)
[b] Baseline is gedefinieerd als open-label-baseline wanneer patiënten actieve ziekte hebben.
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] Partiële opvlamming is gedefinieerd als ASDAS ≥1,3 maar <2,1 tijdens twee opeenvolgende bezoeken.
***, ** Statistisch significant bij respectievelijk p <0,001 en <0,01, voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo.

Artritis psoriatica

Adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken, werd onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig actieve artritis psoriatica in twee placebogecontroleerde onderzoeken, PsA-onderzoeken I en II. In PsA-onderzoek I werden gedurende 24 weken 313 volwassen patiënten behandeld die een onvoldoende respons op NSAID-therapie hadden. Van deze groep gebruikte ongeveer 50% methotrexaat. In PsA-onderzoek II werden gedurende 12 weken 100 patiënten behandeld die een onvoldoende respons hadden op DMARD-therapie. Na beëindiging van beide onderzoeken werden 383 patiënten geïncludeerd in een open-label extensieonderzoek waarin eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab werd toegediend.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van adalimumab bij patiënten met ankylosis spondilitis-achtige artritis psoriatica door het geringe aantal patiënten dat onderzocht is.

Tabel 15
ACR-respons in placebogecontroleerde onderzoeken bij artritis psoriatica (percentage patiënten)

	PsA-onderzoek I		**PsA-onderzoek II**	
Respons	**Placebo** **N=162**	**Adalimumab** **N=151**	**Placebo** **N=49**	**Adalimumab** **N=51**
ACR 20				
Week 12	14%	58%***	16%	39%*
Week 24	15%	57%***	N.v.t.	N.v.t.
ARC 50				
Week 12	4%	36%***	2%	25%***
Week 24	6%	39%***	N.v.t.	N.v.t.
ACR 70				
Week 12	1%	20%***	0%	14%*
Week 24	1%	23%***	N.v.t.	N.v.t.

*** p<0,001 voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo
* p < 0,05 voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo

	PsA-onderzoek I		PsA-onderzoek II	
Respons	**Placebo N=162**	**Adalimumab N=151**	**Placebo N=49**	**Adalimumab N=51**

N.v.t. Niet van toepassing

ACR-responsen in PsA-onderzoek I waren vergelijkbaar, met en zonder gelijktijdige methotrexaat therapie. ACR-responsen werden behouden in het open-label extensieonderzoek tot 136 weken.

Radiologische veranderingen werden beoordeeld in de onderzoeken bij artritis psoriatica. Röntgenfoto's van handen, polsen en voeten werden gemaakt in de uitgangssituatie en in week 24 tijdens de dubbelblinde periode toen de patiënten adalimumab of placebo kregen en in week 48 toen alle patiënten open-label adalimumab kregen. Er werd gebruik gemaakt van een gemodificeerde totale Sharp-score (mTSS), waarbij de distale interfalangeale gewrichten werden meegenomen (d.w.z. niet precies dezelfde als de TSS die gebruikt wordt voor reumatoïde artritis).

Behandeling met adalimumab remde de progressie van perifere gewrichtsschade in vergelijking met placebobehandeling, gemeten als verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de mTSS (gemiddelde±standaarddeviatie) 0,8±2,5 in de placebogroep (in week 24) in vergelijking met 0,0±1,9 ($p<0,001$) in de adalimumabgroep (in week 48).

Bij patiënten die behandeld werden met adalimumab en die geen radiografische progressie ten opzichte van de uitgangssituatie hadden in week 48 (n=102), had 84% in de periode tot en met 144 weken behandeling nog steeds geen radiografische progressie. Bij met adalimumab behandelde patiënten werd in week 24 statistisch significante verbetering in lichamelijk functioneren geconstateerd in vergelijking met placebo zoals beoordeeld d.m.v. HAQ en Short Form Health Survey (SF-36). Het verbeterde lichamelijk functioneren hield aan gedurende het open-label extensieonderzoek tot en met week 136.

Psoriasis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis (≥10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) en Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥12 of ≥10) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïncludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasisonderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetpsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

In Psoriasisonderzoek I (REVEAL) werden 1.212 patiënten onderzocht binnen drie behandelperioden. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Na 16 weken behandeling gingen patiënten die ten minste een PASI 75-respons hadden bereikt (verbetering PASI-score van ten minste 75% ten opzichte van aanvang van het onderzoek) over naar behandelperiode B in en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds ≥PASI 75-respons hadden en die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar actieve behandeling in behandelperiode A werden opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode C naar ofwel 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken ofwel placebo voor nog eens 19 weken. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 18,9 en de Physician's Global Assessment (PGA)-score varieerde bij aanvang van het onderzoek van "matig" (53% van de geïncludeerde proefpersonen) tot "ernstig" (41%) tot "zeer ernstig" (6%).

In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus methotrexaat (MTX) en placebo vergeleken bij 271 patiënten. Patiënten kregen gedurende 16 weken ofwel placebo, een aanvangsdosis van 7,5 mg MTX en daarna dosisverhogingen tot aan week 12, met een maximale dosis van 25 mg, ofwel een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab

gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis). Er zijn geen gegevens beschikbaar waarbij adalimumab met MTX vergeleken wordt na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een ≥PASI 50-respons bereikt hadden in week 8 en/of 12 kregen geen verdere dosisverhogingen. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 19,7 en de PGA-score varieerde van “licht” (<1%) tot “matig” (48%) tot “ernstig” (46%) tot “zeer ernstig” (6%).

Alle patiënten die hadden deelgenomen aan fase 2- en fase 3-psoriasisonderzoeken kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een open-label extensieonderzoek, waarin adalimumab gedurende nog minimaal 108 bijkomende weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 16 en 17).

Tabel 16
Psoriasisonderzoek I (REVEAL) - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N=398 n (%)	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: Schoon/minimaal	17 (4,3)	506 (62,2)[b]

[a] Het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond
[b] p<0,001, adalimumab vs. placebo

Tabel 17
Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6)[a,b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7)[c,d]
PGA: Schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1)[a,b]

[a] p <0,001 adalimumab vs. placebo
[b] p <0,001 adalimumab vs. methotrexaat
[c] p <0,01 adalimumab vs. placebo
[d] p <0,05 adalimumab vs. methotrexaat

In Psoriasisonderzoek I vertoonde 28% van de PASI 75-responders die in week 33 opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo in vergelijking met 5% van de PASI 75-responders die in week 33 adalimumab bleven krijgen (p<0,001) “verlies van adequate respons” (PASI-score na week 33 en in of voor week 52 die resulteerde in een <PASI 50-respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek met minimaal 6 punten toename in PASI-score in vergelijking met week 33). Van de patiënten die adequate respons verloren nadat ze opnieuw gerandomiseerd waren naar placebo en die vervolgens geïncludeerd werden in de open-label extensiestudie, behaalde 38% (25/66) en 55% (36/66) opnieuw PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken van hervatte behandeling.

In totaal werden 233 PASI 75-responders in week 16 en week 33 gedurende 52 weken onafgebroken met adalimumab behandeld in Psoriasisonderzoek I en vervolgden het gebruik van adalimumab in het open-label extensieonderzoek. PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” responspercentages waren bij deze patiënten respectievelijk 74,7% en 59,0% na een additionele 108 weken open-label

behandeling (totaal van 160 weken). In een analyse waarin alle patiënten die stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid, of bij wie de dosering werd verhoogd, werden beschouwd als non-responders. De responspercentages van PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” waren bij deze patiënten respectievelijk 69,6% en 55,7% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken).

In totaal namen 347 stabiele responders deel aan een open-label extensieonderzoek waarin de behandeling werd onderbroken en vervolgens opnieuw werd gestart. Tijdens de onderbreking keerden de symptomen van psoriasis in de loop van de tijd terug met een mediane tijd tot terugkeer (verslechtering naar PGA “matig” of slechter) van ongeveer 5 maanden. Geen van deze patiënten ervaarde een rebound gedurende de onderbreking. In totaal had 76,5% (218/285) van de patiënten die opnieuw werden behandeld een respons van PGA “schoon” of “minimaal” na 16 weken van herbehandeling, ongeacht of zij terugkeer van symptomen hadden ervaren gedurende de onderbreking (69,1%[123/178] voor patiënten die een terugkeer van symptomen hadden ervaren en 88,8% [95/107] voor patiënten die geen terugkeer van symptomen hadden ervaren tijdens de onderbreking). Het geobserveerde veiligheidsprofiel gedurende herbehandeling was vergelijkbaar met dat van vóór de onderbreking.

In week 16 werden significante verbeteringen aangetoond in de DLQI (Dermatology Life Quality Index) ten opzichte van aanvang van het onderzoek in vergelijking met placebo (Onderzoeken I en II) en MTX (Onderzoek II). In Onderzoek I waren de verbeteringen in de lichamelijke en mentale samenvattingsscores van de SF-36 ook significant in vergelijking met placebo.

In een open-label extensiestudie voor patiënten die vanwege een PASI-respons van minder dan 50% een dosisverhoging hadden gehad van 40 mg eenmaal per twee weken naar eenmaal per week 40 mg, behaalde 26,4% (92/349) en 37,8% (132/349) een PASI 75-respons na respectievelijk 12 en 24 weken.

Psoriasisonderzoek III (REACH) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus placebo bij 72 patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis en hand- en/of voetpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 16 weken. In week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen een PGA “schoon” of “bijna schoon” voor handen en/of voeten in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen (respectievelijk 30,6% versus 4,3% [P=0,014]).

Psoriasisonderzoek IV vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab versus placebo bij 217 volwassen patiënten met matige tot ernstige nagelpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg adalimumab, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 26 weken, gevolgd door open- label behandeling met adalimumab voor 26 additionele weken. De nagelpsoriasis werd beoordeeld m.b.v de Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), de Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) en de Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (zie tabel 18). Behandeling met adalimumab toonde een voordeel aan bij patiënten met nagelpsoriasis met verschillende mate van aangedaan lichaamsoppervlak (BSA≥10% (60% van de patiënten) en BSA <10% en ≥5% (40% van de patiënten)).

Tabel 18
Resultaten psoriasisonderzoek IV t.a.v. werkzaamheid in week 16, 26 en 52

Eindpunt	Week 16 Placebogecontroleerd		Week 26 Placebogecontroleerd		Week 52 Open-label
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=80
≥mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F schoon/minimaal en ≥2 gradaties verbetering (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Veranderings-percentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2[a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2

[a] p<0,001, adalimumab *vs.* placebo

Met adalimumab behandelde patiënten vertoonden statistisch significante verbeteringen in week 26 in vergelijking met placebo in de DLQI.

Hidradenitis suppurativa

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken en in een open-label extensiestudie bij volwassen patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (HS) die intolerant waren voor, een contra-indicatie hadden voor of een ontoereikende respons hadden op een ten minste 3 maanden durende onderzoeksbehandeling met systemische antibiotica. De patiënten in HS-I en HS-II hadden Hurley stadium II of III met ten minste 3 abcessen of inflammatoire noduli.

In het HS-I (PIONEER I)-onderzoek werden 307 patiënten geëvalueerd in 2 behandelperiodes. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een startdosis van 160 mg in week 0, 80 mg in week 2 en eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. Gelijktijdig gebruik van antibiotica was tijdens het onderzoek niet toegestaan. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die adalimumab hadden gekregen in behandelperiode A opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week adalimumab 40 mg, eenmaal per twee weken adalimumab 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eenmaal per week 40 mg adalimumab.

In het HS-II (PIONEER II)-onderzoek werden 326 patiënten geëvalueerd in 2 behandelperiodes. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of adalimumab in een startdosis van 160 mg in week 0, 80 mg in week 2 en eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. 19,3% van de patiënten zette tijdens het onderzoek de behandeling met de baseline orale antibiotica voort. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die adalimumab hadden gekregen in behandelperiode A opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week adalimumab 40 mg, eenmaal per twee weken adalimumab 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eveneens placebo.

Patiënten die aan de HS-I- en HS-II-onderzoeken deelnamen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een open-label extensieonderzoek waarin iedere week 40 mg adalimumab werd toegediend. De

gemiddelde blootstelling in de totale adalimumab-populatie was 762 dagen. In alle 3 de studies gebruikten de patiënten dagelijks een lokaal antiseptisch middel.

Klinische respons

Er werd een afname van de inflammatoire laesies en preventie van een verslechtering van de abcessen en drainerende fistels vastgesteld met behulp van de Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; minimaal 50% afname in het totale aantal abcessen en inflammatoire noduli en geen stijging in aantal abcessen en aantal drainerende fistels ten opzichte van baseline). Er werd met een numerieke beoordelingsschaal een afname van de HS-gerelateerde huidpijn beoordeeld bij patiënten die in de studie kwamen met een aanvankelijke baselinescore van 3 of hoger op een 11-puntsschaal.

In week 12 was het aantal met adalimumab behandelde patiënten dat HiSCR bereikte significant hoger dan het aantal placebopatiënten dat HiSCR bereikte. In week 12 ervaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 19). Patiënten die met adalimumab werden behandeld, hadden gedurende de eerste 12 weken van de behandeling een significant lager risico op opvlamming van de ziekte.

Tabel 19
Werkzaamheidsresultaten na 12 weken, HS-I- en HS-II-onderzoek

	HS-I-onderzoek		**HS-II-onderzoek**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg wekelijks**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg wekelijks**
Hidradenitis Suppurativa Klinische respons (HiSCR)[a]	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%)***
≥30% afname van huidpijn[b]	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%)***

* P <0,05, ***P <0,001, adalimumab versus placebo

[a.] Onder alle gerandomiseerde patiënten.

[b] Onder patiënten met een HS-gerelateerde huidpijnbeoordeling bij baseline van ≥3, gebaseerd op numerieke beoordelingsschaal 0-10; 0=geen huidpijn, 10=ondragelijke pijn of ergst denkbare pijn.

Behandeling met eenmaal per week adalimumab 40 mg reduceerde significant het risico op een verergering van abcessen en drainerende fistels. In de eerste 12 weken van onderzoeken HS-I en HS-II ervaarden ongeveer tweemaal zoveel patiënten in de placebogroep verergering van de abcessen (respectievelijk 23,0% versus 11,4%) en drainerende fistels (respectievelijk 30,0% versus 13,9%) vergeleken met de adalimumab-groep.

Er werden in week 12 ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo grotere verbeteringen aangetoond in huidspecifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals gemeten door de Dermatology Life Quality Index (DLQI; HS-I- en HS-II-onderzoek), algehele patiënttevredenheid met de medicatiebehandeling, zoals gemeten door de Treatment Satisfaction Questionnaire – medicatie (TSQM; HS-I- en HS-II-onderzoek) en lichamelijke gezondheid, zoals gemeten door de samenvattingsscore van de lichamelijke component van de SF-36 (HS-I-onderzoek).

Bij patiënten die in week 12 minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week adalimumab 40 mg vertoonden, was in week 36 de HiSCR-score hoger bij patiënten die doorgingen met eenmaal per week adalimumab dan bij patiënten bij wie de doseringsfrequentie was verlaagd naar eenmaal per twee weken of bij wie de behandeling was gestaakt (zie tabel 20).

Tabel 20
Deel van patiënten[a] die HiSCR[b] bereikten in week 24 en 36 nadat na adalimumab in week 12 de wekelijkse behandeling opnieuw was toegewezen

	Placebo (behandeling gestaakt) N=73	Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N=70	Adalimumab 40 mg eenmaal per week N=70
Week 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Week 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

[a] Patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week adalimumab 40 mg na 12 weken behandeling.

[b] Patiënten die voldeden aan protocolspecifieke criteria voor 'verlies van respons' of 'geen verbetering' moesten de onderzoeken verlaten en werden gerekend tot de non-responders.

Van de patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons in week 12 en die de wekelijkse dosering van adalimumab voortzetten, was het HiSCR-percentage in week 48 68,3% en in week 96 65,1%. Langere-termijnbehandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per week gedurende 96 eken resulteerde niet in nieuwe veiligheidsbevindingen.

Van de patiënten bij wie de adalimumab-behandeling in week 12 werd gestaakt in onderzoeken HS-I en HS-II, was 12 weken na herintroductie van eenmaal per week adalimumab 40 mg het HiSCR-percentage terug op het niveau vergelijkbaar met het niveau dat werd gezien voor het staken (56,0%).

Ziekte van Crohn

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij meer dan 1.500 patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn ('Crohn's Disease Activity Index' (CDAI) ≥220 en ≤450) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken. Gelijktijdige toediening van vaste doses aminosalicylaten, corticosteroïden en/of immuunmodulerende middelen waren toegestaan en 80% van de patiënten bleef ten minste één van deze geneesmiddelen krijgen.

Inductie van klinische remissie (gedefinieerd als CDAI <150) werd geëvalueerd in twee onderzoeken, CD-onderzoek I (CLASSIC I) en CD-onderzoek II (GAIN). In CD-onderzoek I werden 299 TNF-antagonist-naïeve patiënten gerandomiseerd naar één van vier behandelgroepen; placebo in week 0 en week 2, 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2, 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2, en 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2. In CD-onderzoek II werden 325 patiënten die geen respons meer hadden op of intolerant waren voor infliximab gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 160 mg adalimumab in week 0 en 80 mg in week 2 ofwel placebo in weken 0 en 2. De primaire non-responders werden uitgesloten van de onderzoeken en daarom werden deze patiënten niet verder geëvalueerd.

Handhaving van klinische remissie werd geëvalueerd in CD-onderzoek III (CHARM). In CD-onderzoek III ontvingen 854 patiënten in een open-label setting 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2. In week 4 werden patiënten gerandomiseerd naar 40 mg eenmaal per twee weken, 40 mg per week, of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI ≥70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroïden was toegestaan na week 8.

Inductie van remissie en responspercentages voor CD-onderzoek I en CD-onderzoek II worden weergegeven in tabel 21.

Tabel 21
Inductie van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	CD-onderzoek I: infliximab-naïeve patiënten			**CD-onderzoek II: infliximab-ervaren patiënten**	
	Placebo N=74	**Adalimumab 80/40 mg N=75**	**Adalimumab 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Adalimumab 160/80 mg N=159**
Week 4					
Klinische remissie	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinische respons (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Alle p-waarden zijn paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
* p <0,001
** p<0,01

Vergelijkbare remissiepercentages werden waargenomen voor het 160/80 mg- en het 80/40 mg-inductieschema in week 8 en bijwerkingen werden vaker waargenomen in de 160/80 mg-groep.

In CD-onderzoek III had 58% (499/854) van de patiënten een klinische respons in week 4 en deze patiënten werden geanalyseerd in de primaire analyse. Van degenen die in week 4 een klinische respons hadden, was 48% eerder blootgesteld aan andere TNF-antagonisten. Handhaving van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 22. Klinische remissieresultaten bleven relatief constant onafhankelijk van eerdere blootstelling aan TNF-antagonisten.

Een statistisch significante daling van ziektegerelateerde ziekenhuisopnamen en operatieve ingrepen werd waargenomen bij adalimumab in vergelijking met placebo in week 56.

Tabel 22
Handhaving van klinische remissie en respons (percentage patiënten)

	Placebo	**40 mg adalimumab eenmaal per twee weken**	**40 mg adalimumab eenmaal per week**
Week 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patiënten met steroïdvrije remissie gedurende ≥ 90 dagen[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patiënten met steroïdvrije remissie gedurende ≥ 90 dagen[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p <0,001 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
** p <0,02 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab versus placebo
[a] Van degenen die op baseline corticosteroïden kregen

Van de patiënten die geen respons hadden in week 4, had 43% van de patiënten op de onderhoudsdosering adalimumab een respons in week 12 in vergelijking met 30% van de patiënten op de onderhoudsdosering placebo. Deze resultaten suggereren dat sommige patiënten die in week 4 nog geen respons hebben gehad baat kunnen hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met

week 12. Behandeling voortgezet tot na 12 weken resulteerde niet in significant meer responsen (zie rubriek 4.2).

117 van de 276 patiënten uit CD-onderzoek I en 272 van de 777 patiënten uit CD-onderzoeken II en III werden gevolgd gedurende minimaal 3 jaar open-label adalimumab-behandeling. Klinische remissie werd gehandhaafd bij 88 van de 117 patiënten, en 189 van de 272 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij 102 van de 117 patiënten, en 233 van de 272 patiënten.

Kwaliteit van leven

In CD-onderzoek I en CD-onderzoek II werd in week 4 een statistisch significante verbetering bereikt in de totale score van de ziektespecifieke 'inflammatory bowel disease questionnaire' (IBDQ) bij patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 80/40 mg en 160/80 mg in vergelijking met placebo. Deze verbetering werd ook in week 26 en week 56 van CD-onderzoek III gezien bij de adalimumab-behandelingsgroepen in vergelijking met de placebogroep.

Colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met een endoscopie-subscore van 2 tot 3) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken.

In onderzoek UC-I werden 390 patiënten die naïef waren voor TNF-antagonisten gerandomiseerd om ofwel placebo te krijgen in week 0 en in week 2, ofwel 160 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 80 mg in week 2, ofwel 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg in week 2. Na week 2 kregen de patiënten in beide adalimumab-groepen 40 mg eenmaal per twee weken. Klinische remissie (gedefinieerd als Mayo-score ≤2 zonder subscore van >1) werd bepaald in week 8.

In onderzoek UC-II kregen 248 patiënten 160 mg adalimumab in week 0, 80 mg in week 2 en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. 246 patiënten kregen placebo. Klinische resultaten werden beoordeeld op inductie van remissie in week 8 en voor handhaving van remissie in week 52.

Patiënten die met 160/80 mg adalimumab waren geïnduceerd, bereikten met statistisch significant grotere percentages klinische remissie in week 8 in vergelijking met placebo in onderzoek UC-I (respectievelijk 18% vs. 9%, p=0,031) en in onderzoek UC-II (respectievelijk 17% vs. 9%, p=0,019). Van degenen die in onderzoek UC-II met adalimumab waren behandeld en in week 8 in remissie waren, waren 21/41 (51%) in week 52 in remissie.

Resultaten van de totale UC-II-onderzoekspopulatie zijn weergegeven in tabel 23.

Tabel 23
Respons, remissie en mucosale genezing in onderzoek UC-II (percentage patiënten)

	Placebo	**Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken**
week 52	**N=246**	**N=248**
Klinische respons	18%	30%*
Klinische remissie	9%	17%*
Mucosale genezing	15%	25%*
Steroïdvrije remissie voor ≥90 dagen[a]	6%	13%*
Week 8 en 52	**(N=140)**	**(N=150)**
Aanhoudende respons	12%	24%**
Aanhoudende remissie	4%	8%*
Aanhoudende mucosale genezing	11%	19%*

Klinische remissie is Mayo-score ≤2 zonder subscore >1;
Klinische respons is een daling in Mayo-score ≥3 punten en ≥30% ten opzichte van baseline plus een daling ≥1 in de rectale bloedingssubscore (RBS) of een absolute RBS van 0 of 1;
* p<0,05 voor adalimumab vs. placebo paarsgewijze vergelijking van proporties
** p<0,001 voor adalimumab vs. placebo paarsgewijze vergelijking van proporties
[a] Van degenen die bij baseline corticosteroïden kregen

Van de patiënten met een respons in week 8 had 47% een respons, was 29% in remissie, had 41% mucosale genezing en was 20% in steroïdvrije remissie voor ≥ 90 dagen in week 52.

Ongeveer 40% van de patiënten in onderzoek UC-II had gefaald op voorafgaande anti-TNF-behandeling met infliximab. De werkzaamheid van adalimumab was bij deze patiënten verminderd vergeleken met die bij patiënten die naïef waren voor TNF-antagonisten. Van de patiënten die hadden gefaald op voorafgaande anti-TNF-behandeling bereikte 3% van de placebogroep en 10% van de adalimumab-groep remissie in week 52.

Patiënten uit de onderzoeken UC-I en UC-II hadden de mogelijkheid om naar een open-label langetermijn extensie-onderzoek (UC-III) over te stappen. Na 3 jaar behandeling met adalimumab bleef 75% (301/402) in klinische remissie op basis van partiële Mayo-score.

Ziekenhuisopnames

In studie UC-I en UC-II werden gedurende 52 weken minder ziekenhuisopnames voor alle oorzaken en ziekenhuisopnames gerelateerd aan UC waargenomen in de groep behandeld met adalimumab in vergelijking met de placebo-arm. Het aantal ziekenhuisopnames voor alle oorzaken in de groep behandeld met adalimumab was 0,18 per patiëntjaar versus 0,26 per patiëntjaar in de placebogroep en de overeenkomstige cijfers voor UC-gerelateerde ziekenhuisopnames waren 0,12 per patiëntjaar versus 0,22 per patiëntjaar.

Kwaliteit van leven

In studie UC-II resulteerde behandeling met adalimumab tot verbeteringen in de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-score.

Uveïtis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis, uveitis posterior en panuveïtis (patiënten met geïsoleerde uveitis anterior werden uitgesloten), in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II). Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door

40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Gelijktijdige toediening van vaste doses van een niet-biologisch immunosuppressivum werd toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten met actieve uveïtis geëvalueerd ondanks behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 60 mg/dag). Alle patiënten kregen gedurende 2 weken een standaarddosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 15.

In studie UV II werden 226 patiënten met inactieve uveïtis geëvalueerd die een chronische behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 35 mg/dag) nodig hadden op baseline om hun ziekte onder controle te houden. Vervolgens volgden de patiënten een verplicht afbouwschema met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 19.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide studies ´tijd tot falen van de behandeling´. Falen van de behandeling werd gedefinieerd door een multicomponent-resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, anterior chamber (AC) cell-score, vertroebeling glasvocht (vitrous haze - VH)-score en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (best corrected visual acuity - BCVA).

Patiënten die de studies UV I en II voltooid hadden kwamen in aanmerking voor deelname aan een niet-gecontrolleerd lange-termijn-extensiestudie met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. De patiënten mochten na week 78 de studiemedicatie blijven nemen totdat adalimumab voor hen beschikbaar was.

Klinische respons

Resultaten van beide onderzoeken toonden een statistisch significante vermindering van het risico op falen van de behandeling bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van patiënten die placebo kregen (zie tabel 24). Beide studies toonden een vroeg en aanhoudend effect van adalimumab aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 2).

Tabel 24
Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II

Analyse **Behandeling**	**N**	**Falen** **N (%)**	**Mediane tijd tot falen (maanden)**	**HR[a]**	**BI 95% voor HR[a]**	***P*-waarde[b]**
Tijd tot falen van de behandeling in of na week 6 in studie UV I						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	<0,001
Tijd tot falen van de behandeling in of na week 2 in studie UV II						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NS[c]	0,57	0,39; 0,84	0,004

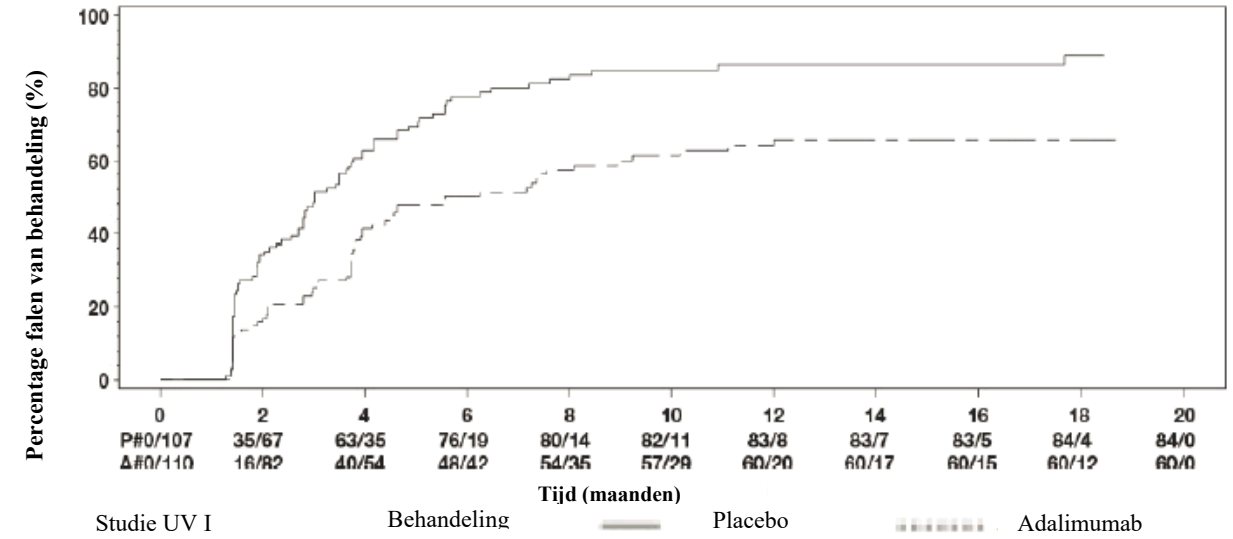
NB: falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I), of in of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen van de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

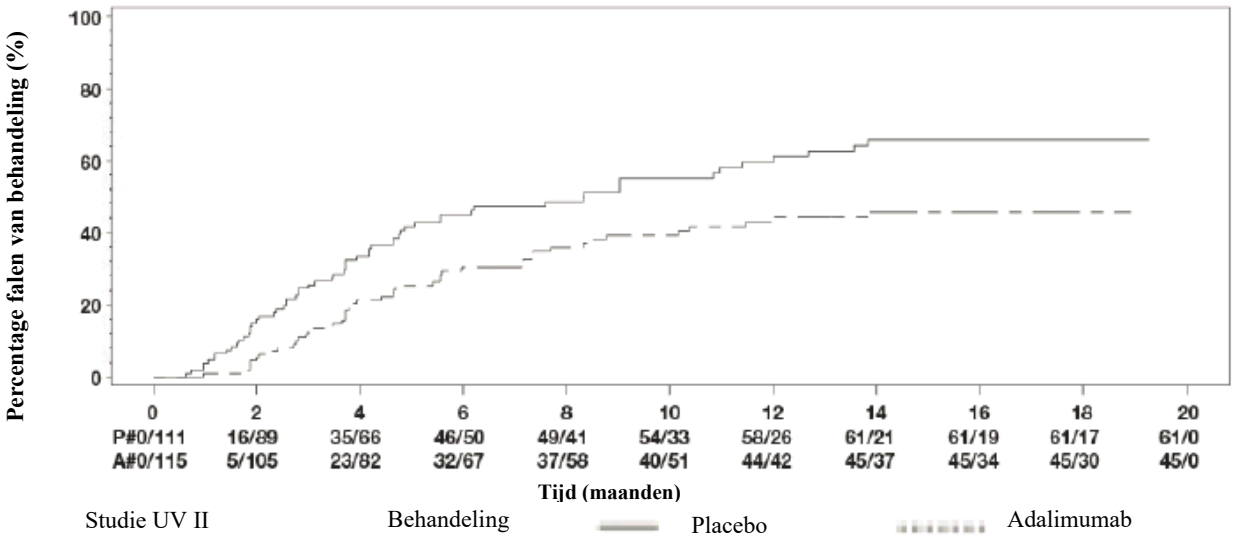
[a] HR van adalimumab versus placebo uit proportionele risicoregressie met behandeling als factor.

[b] 2-zijdige P-waarde uit de log-rank test.

[c] NS=niet te schatten. Een gebeurtenis trad op bij minder dan de helft van de at-risk patiënten.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot het falen van de behandeling in of na week 6 (studie UV I) of week 2 (studie UV II)





NB: P#=Placebo (aantal gebeurtenissen/aantal met risico); A#=Adalimumab (aantal gebeurtenissen/aantal met risico).

In studie UV I werden statistisch significante verschillen ten gunste van adalimumab in vergelijking met placebo waargenomen voor elke component van falen van de behandeling. In studie UV II werden statistisch significante verschillen alleen waargenomen voor gezichtsscherpte, maar waren de andere onderdelen getalsmatig in het voordeel van adalimumab.

Van de 424 proefpersonen die aan de niet-gecontroleerde langetermijnextensie van de studies UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie) waarna zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 evalueerbare patiënten (78%) 78 weken open-label adalimumab-behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten die gelijktijdig een dosis steroïd van ≤7,5 mg per dag kregen en 178 (66,2%) patiënten die geen steroïd kregen in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior chambre (AC) cell score ≤0,5+, vertroebeling glasvocht (vitrous haze) score ≤0,5+). De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) was bij 88,6% van de ogen verbeterd of gehandhaafd (<5 letters achteruitgang) in week 78. De gegevens na week 78 waren in het algemeen

consistent met deze resultaten, maar het aantal deelnemende proefpersonen nam hierna af. Van de patiënten die met de studie stopten, stopte 18% wegens bijwerkingen en 8% wegens onvoldoende respons op behandeling met adalimumab.

Kwaliteit van leven

In beide klinische studies werden door de patiënt gemelde resultaten met betrekking tot gezichtsvermogen-gerelateerd functioneren gemeten op basis van de NEI VFQ-25. Adalimumab was getalsmatig in het voordeel voor het merendeel van de subscores, met statistisch significante gemiddelde verschillen voor algeheel gezichtsvermogen, pijn in het oog, dichtbij zien, geestelijke gezondheid en totaalscore in studie UV I en voor algeheel gezichtsvermogen en geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren getalsmatig niet in het voordeel van adalimumab met betrekking tot kleurwaarneming in studie UV I en met betrekking tot kleurwaarneming, perifeer zicht en dichtbij zien in studie UV II.

Immunogeniciteit

Er kunnen zich anti-adalimumab-antilichamen ontwikkelen tijdens de behandeling met adalimumab. Vorming van anti-adalimumab-antilichamen is geassocieerd met een verhoogde klaring en een verminderde werkzaamheid van adalimumab. Er is geen duidelijke correlatie tussen de aanwezigheid van anti-adalimumab-antilichamen en het optreden van bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in twee onderzoeken (pJIA I en II) bij kinderen met actieve polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of juveniele idiopathische artritis met een polyarticulair verloop, met een variëteit aan JIA aanvangstypes (meestal reumafactor negatieve of positieve polyartritis en uitgebreide oligoartritis).

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase (OL LI) werden patiënten in twee groepen verdeeld, MTX (methotrexaat)-behandeld of niet-MTX-behandeld. Patiënten in het niet-MTX deel waren ofwel naïef voor MTX, of MTX was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gediscontinueerd. De doseringen NSAID's en/of prednison (≤0,2 mg/kg/dag of maximaal 10 mg/dag) die patiënten kregen, bleven gelijk. In de OL LI fase kregen alle patiënten gedurende 16 weken eenmaal per twee weken 24 mg/m^2 tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase wordt weergegeven in tabel 25.

Tabel 25
Verdeling van patiënten naar leeftijd en tijdens de OL LI fase ontvangen dosering adalimumab

Leeftijdsgroep	Aantal patiënten in de uitgangssituatie n (%)	Minimale, mediane en maximale dosering
4 tot en met 7 jaar	31 (18,1)	10, 20 en 25 mg
8 tot en met 12 jaar	71 (41,5)	20, 25 en 40 mg
13 tot en met 17 jaar	69 (40,4)	25, 40 en 40 mg

Patiënten met een ACR Pedi 30 respons in week 16 kwamen in aanmerking voor randomisatie naar de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna gedurende nog 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m^2 tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van ≥30% ten opzichte van de uitgangssituatie van ≥3 van de 6 ACR Pedi kerncriteria, ≥2 actieve gewrichten, en verbetering van >30% van niet meer dan 1 van de 6 criteria. Na 32 weken of bij opvlamming van de ziekte kwamen patiënten in aanmerking om te worden geïncludeerd in de open-label extensiefase.

Tabel 26
ACR Pedi 30 respons in het JIA onderzoek

Groep	**MTX**		**Zonder MTX**	
Periode				
OL-LI 16 weken				
ACR Pedi 30 respons (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Resultaten v.w.b. werkzaamheid				
Dubbelblind 32 weken	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo / MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Opvlammingen van de ziekte aan het einde van de 32 weken[a] (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37)[b]	43,3% (13/30)	71,4% (20/28)[c]
Mediane tijd tot opvlamming van de ziekte	>32 weken	20 weken	>32 weken	14 weken

[a] ACR Pedi 30/50/70 responsen waren in week 48 significant hoger dan bij met placebo behandelde patiënten
[b] p=0,015
[c] p=0,031

Onder degenen die een respons hadden in week 16 (n=144) bleven de ACR Pedi 30/50/70/90 responsen tot een periode van zes jaar behouden in de open-label extensiefase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende het gehele onderzoek. In totaal werden 19 deelnemers, waarvan 11 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 4 tot en met 12 jaar waren en 8 uit de leeftijdsgroep die in de uitgangssituatie 13 tot en met 17 jaar waren, 6 jaar of langer behandeld.

In het algemeen was de respons beter en ontwikkelden minder patiënten antilichamen bij behandeling met de combinatie van adalimumab en MTX in vergelijking met alleen adalimumab. Op basis van deze resultaten wordt aanbevolen om adalimumab in combinatie met MTX te gebruiken en als monotherapie bij patiënten voor wie MTX-gebruik ongewenst is (zie rubriek 4.2).

pJIA II

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een open-label, multicenter onderzoek bij 32 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg) met matig tot ernstig actieve polyarticulaire JIA. De patiënten kregen 24 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg eenmaal per twee weken als enkele dosis via subcutane injectie gedurende ten minste 24 weken. Tijdens het onderzoek gebruikten de meeste kinderen gelijktijdig MTX; het gebruik van corticosteroïden of NSAID's werd minder gerapporteerd.

In week 12 en week 24 was de ACR Pedi 30 respons respectievelijk 93,5% en 90,0%, gebruikmakend van de benadering van de waargenomen data. De verhouding kinderen met ACR Pedi 50/70/90 in week 12 en week 24 was respectievelijk 90,3%/61,3%/38,7% en 83,3%/73,3%/36,7%. Onder degenen die een respons hadden (ACR Pedi 30) in week 24 (n=27 van de 30 patiënten), werd de ACR Pedi 30

respons behouden tot 60 weken tijdens de OLE fase bij patiënten die adalimumab kregen gedurende deze periode. In totaal werden 20 kinderen behandeld gedurende 60 weken of langer.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis-gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per 2 weken óf 24 mg/m^2 lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 40 mg óf placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label (OL) periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m^2 BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwelling niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane procentuele verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (mediane procentuele verandering -50,0%) in patiënten in de placebogroep. Gedurende de OL periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de adalimumabgroep die nog deel uitmaakten van de studie. Hoewel niet statistisch significant, vertoonde de meerderheid van de patiënten klinische verbetering in secundaire eindpunten zoals aantal plaatsen met enthesitis, aantal pijnlijke gewrichten (TJC), aantal gezwollen gewrichten (SJC), ACR Pedi 50-respons en ACR Pedi 70-respons.

Juveniele plaque psoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis (gedefinieerd als PGA ≥4 of >20% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) of >10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) met erg dikke laesies of PASI ≥20 of ≥10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle waren gebracht met topicale therapie en heliotherapie of lichttherapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 40 mg), 0,4 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 20 mg) of eenmaal per week 0,1–0,4 mg/kg methotrexaat (tot 25 mg). In week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrepons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar adalimumab 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 27
Juveniele plaque psoriasis - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

	MTX[a] N=37	**Adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken N=38**
PASI 75[b]	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Schoon/minimaal[c]	15 (40,5%)	23 (60,5%)

[a] MTX=methotrexaat
[b] p=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX
[c] p=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

Bij patiënten die een PASI 75 of PGA van “schoon” of “minimaal” hadden bereikt, werd de behandeling gestaakt tot maximaal 36 weken en zij werden gemonitord op verlies van ziektecontrole (d.w.z. verergering van PGA met minimaal 2 gradaties). Patiënten werden vervolgens opnieuw behandeld met 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken gedurende 16 additionele weken. De waargenomen responspercentages tijdens herbehandeling waren vergelijkbaar met die tijdens de voorafgaande dubbelblinde periode: PASI 75 respons van 78,9% (15 van de 19 patiënten) en PGA “schoon” of “minimaal” van 52,6% (10 van de 19 patiënten).

In de open-labelperiode van het onderzoek werden de PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal” responsen gehandhaafd gedurende maximaal 52 extra weken zonder nieuwe veiligheidsbevindingen.

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten

Er zijn geen klinische studies met adalimumab bij adolescente patiënten met HS gedaan. De werkzaamheid van adalimumab voor de behandeling van adolescente patiënten met HS is voorspeld op basis van de aangetoonde werkzaamheid en de relatie tussen blootstelling en respons bij volwassen HS-patiënten en de waarschijnlijkheid dat het ziekteverloop, de pathofysiologie en de effecten van het geneesmiddel wezenlijk vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen bij dezelfde blootstelling. De veiligheid van de aanbevolen dosis adalimumab in de adolescente HS-populatie is gebaseerd op het cross-indicatie veiligheidsprofiel van adalimumab bij zowel volwassenen als kinderen bij vergelijkbare of frequentere doseringen (zie rubriek 5.2).

Juveniele ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en onderhoudsbehandeling met doseringen afhankelijk van het lichaamsgewicht (<40 kg of ≥40 kg) te beoordelen bij 192 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, met matige tot ernstige ziekte van Crohn gedefinieerd als *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) score >30. Patiënten dienden een ontoereikende respons te hebben gehad op conventionele behandeling voor de ziekte van Crohn (waaronder een corticosteroïde en/of een immuunmodulerend middel). Patiënten konden ook eerder geen respons meer hebben op of intolerant zijn geworden voor infliximab.

Alle patiënten kregen open-label inductiebehandeling met een dosering gebaseerd op hun lichaamsgewicht bij baseline: 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2 voor patiënten ≥40 kg en respectievelijk 80 mg en 40 mg voor patiënten <40 kg.

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien is in tabel 28.

Tabel 28
Onderhoudsdoseringsschema

Gewicht patiënt	Lage dosering	Standaard dosering
<40 kg	10 mg eenmaal per 2 weken	20 mg eenmaal per 2 weken
≥40 kg	20 mg eenmaal per 2 weken	40 mg eenmaal per 2 weken

Werkzaamheidsresultaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek was klinische remissie in week 26, gedefinieerd als PCDAI-score ≤10.

Percentages klinische remissie en klinische respons (gedefinieerd als reductie in PCDAI score van ten minste 15 punten ten opzichte van baseline) zijn weergegeven in tabel 29. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen zijn weergegeven in tabel 30.

Tabel 29
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
PCDAI klinische remissie en respons

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N=93	**Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N=95**	**P-waarde***
Week 26			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
Week 52			
Klinische remissie	33,3%	23,2%	0,100
Klinische respons	41,9%	28,4%	0,038

* p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.

Tabel 30
Onderzoek juveniele ziekte van Crohn
Discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	**Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken**	**P-waarde[1]**
Discontinuering corticosteroïden	**N=33**	**N=38**	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immuunmodulerende middelen[2]	**N=60**	**N=57**	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie[3]	**N=15**	**N=21**	
Week 26	46,7%	38,1%	0,608
Week 52	40,0%	23,8%	0,303

[1] p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.
[2] Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden gediscontinueerd op of na week 26 naar het oordeel van de onderzoeker wanneer de patiënt voldeed aan het klinische responscriterium
[3] gedefinieerd als het sluiten van alle fistels die vanaf baseline gedurende ten minste 2 opeenvolgende bezoeken na baseline draineerden

In beide behandelgroepen werden statistisch significante toenames (verbeteringen) in Body Mass Index en groeisnelheid vanaf baseline tot week 26 en week 52 waargenomen.

In beide behandelgroepen werden ook statistisch en klinisch significante verbeteringen in de parameters voor de kwaliteit van het leven vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n=100) uit het onderzoek bij juveniele patiënten met de ziekte van Crohn namen verder deel aan een open-label langetermijnextensiestudie. Na 5 jaar adalimumabtherapie bleef 74,0% (37/50) van de 50 patiënten die nog in de studie zaten in klinische remissie en 92,0% (46/50) van de patiënten hield een klinische respons per PCDAI.

Juveniele colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra bij 93 pediatrische patiënten van 5 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore van 2 tot 3 punten, bevestigd door centraal afgelezen endoscopie) die een ontoereikende respons hadden op

conventionele behandeling of deze niet verdroegen. Bij ongeveer 16% van de patiënten in het onderzoek was een eerdere anti-TNF-behandeling niet geslaagd. Patiënten die op het moment van inclusie corticosteroïden kregen, konden hun corticosteroïdenbehandeling afbouwen na week 4.

Tijdens de inductieperiode van het onderzoek werden 77 patiënten gerandomiseerd 3:2 naar een dubbelblinde behandeling met adalimumab met een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 of een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2. Beide groepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6. Na een aanpassing in de opzet van het onderzoek kregen de overgebleven 16 patiënten die werden geïncludeerd in de inductieperiode een open-label behandeling met adalimumab met de inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2.

In week 8 werden 62 patiënten met een aangetoonde klinische respons volgens partiële Mayo-score (Partial Mayo Score (PMS) gedefinieerd als een afname in PMS ≥2 punten en ≥30% ten opzichte van de uitgangssituatie) gerandomiseerd naar gelijke groepen om een dubbelblinde onderhoudsbehandeling met adalimumab te krijgen in een dosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week, of een onderhoudsbehandeling van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken. Voorafgaand aan een wijziging in de opzet van het onderzoek werden 12 extra patiënten met een aangetoonde klinische respons volgens PMS gerandomiseerd naar placebo, maar deze werden niet opgenomen in de bevestigende analyse van de werkzaamheid.

Opvlamming van ziekte werd gedefinieerd als een toename in PMS van ten minste 3 punten (voor patiënten met een PMS van 0 tot 2 in week 8), ten minste 2 punten (voor patiënten met een PMS van 3 tot 4 in week 8) of ten minste 1 punt (voor patiënten met een PMS van 5 tot 6 in week 8).

Patiënten die voldeden aan de criteria voor opvlamming van ziekte in of na week 12, werden gerandomiseerd naar een herinductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) of een dosis van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) en bleven daarna hun respectievelijke onderhoudsdosering ontvangen.

Werkzaamheidsresultaten

De co-primaire eindpunten van het onderzoek waren klinische remissie volgens PMS (gedefinieerd als PMS ≤2 en afwezigheid van individuele subscore >1) in week 8, en klinische remissie volgens FMS (Full Mayo Score, volledige Mayo-score) (gedefinieerd als een Mayo-score ≤2 en afwezigheid van individuele subscore >1) in week 52 bij patiënten met een klinische respons volgens PMS in week 8.

Klinische-remissiepercentages volgens PMS in week 8 voor patiënten in elk van de adalimumab dubbelblinde inductiegroepen worden weergegeven in tabel 31.

Tabel 31
Klinische remissie volgens PMS na 8 weken

	Adalimumab[a] Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N=47**
Klinische remissie	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2

[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2

[c] Exclusief open-label inductiedosering adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2

Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6
Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht het eindpunt niet te hebben bereikt

In week 52 werden de klinische remissie bij responders in week 8 volgens FMS, klinische respons volgens FMS (gedefinieerd als een afname in Mayo-score ≥3 punten en ≥30% ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing (gedefinieerd als Mayo-endoscopiesubscore ≤1) bij responders in week 8, klinische remissie volgens FMS bij patiënten in remissie in week 8, en het aandeel van proefpersonen met een corticosteroïde-vrije remissie volgens FMS bij responders in week 8, beoordeeld bij patiënten die adalimumab kregen in het dubbelblinde maximum van 40 mg eenmaal per twee weken (0,6 mg/kg) en maximaal 40 mg eenmaal per week (0,6 mg/kg) als onderhoudsdosering (tabel 32).

Tabel 32
Werkzaamheidsresultaten na 52 weken

	Adalimumab[a] Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N=31	**Adalimumab[b] Maximaal 40 mg eenmaal per week N=31**
Klinische remissie bij PMS-responders in week 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinische respons bij PMS-responders in week 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Mucosale genezing bij PMS-responders in week 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinische remissie bij patiënten met een PMS-remissie in week 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Corticosteroïde-vrije remissie bij PMS-responders in week 8[c]	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

[a] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken
[b] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week
[c] Bij patiënten die bij de uitgangssituatie gelijktijdig corticosteroïden gebruikten
Opmerking: patiënten met ontbrekende waarden in week 52 of die werden gerandomiseerd om een herinductie- of onderhoudsbehandeling te krijgen werden beschouwd als non-responders voor de eindpunten van week 52

Extra verkennende werkzaamheidseindpunten zijn onder andere klinische respons volgens de Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (gedefinieerd als een afname in PUCAI ≥20 punten ten opzichte van uitgangssituatie) en klinische remissie volgens PUCAI (gedefinieerd als PUCAI <10) in week 8 en week 52 (tabel 33).

Tabel 33
Resultaten verkennende eindpunten volgens PUCAI

	Week 8	
	Adalimumab[a] Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N=30	**Adalimumab[b,c] Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N=47**
Klinische remissie volgens PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinische respons volgens PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)

	Week 52	
	Adalimumab[d] Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N=31	**Adalimumab[e] Maximaal 40 mg eenmaal per week N=31**
Klinische remissie volgens PUCAI bij PMS-responders in week 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinische respons volgens PUCAI bij PMS-responders in week 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[c] Exclusief open-label inductiedosering van adalimumab 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2
[d] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken
[e] Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week
Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6
Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht de eindpunten niet te hebben bereikt
Opmerking 3: patiënten met ontbrekende waarden in week 52 of die werden gerandomiseerd om een herinductie- of onderhoudsbehandeling te krijgen werden beschouwd als non-responders voor de eindpunten van week 52

Van de met adalimumab behandelde patiënten die herinductiebehandeling kregen tijdens de onderhoudsperiode, bereikten 2/6 (33%) een klinische respons volgens FMS in week 52.

Kwaliteit van leven

Klinisch belangrijke verbeteringen ten opzichte van de uitgangssituatie zijn waargenomen in de IMPACT III- en WPAI-scores (*Work Productivity and Activity Impairment* voor verzorgers) bij de groepen die behandeld zijn met adalimumab.

Klinisch belangrijke toenames (verbetering) ten opzichte van de uitgangssituatie in lengtegroeisnelheid zijn waargenomen in de groepen die werden behandeld met adalimumab. Klinisch belangrijke toenames (verbetering) ten opzichte van de uitgangssituatie in BMI (Body Mass Index) zijn waargenomen bij proefpersonen die de hoge onderhoudsdosering kregen van maximaal 40 mg (0,6 mg/kg) eenmaal per week.

Juveniele uveïtis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 90 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveitis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien <30 kg) of 40 mg adalimumab (indien ≥30 kg) eenmaal per twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

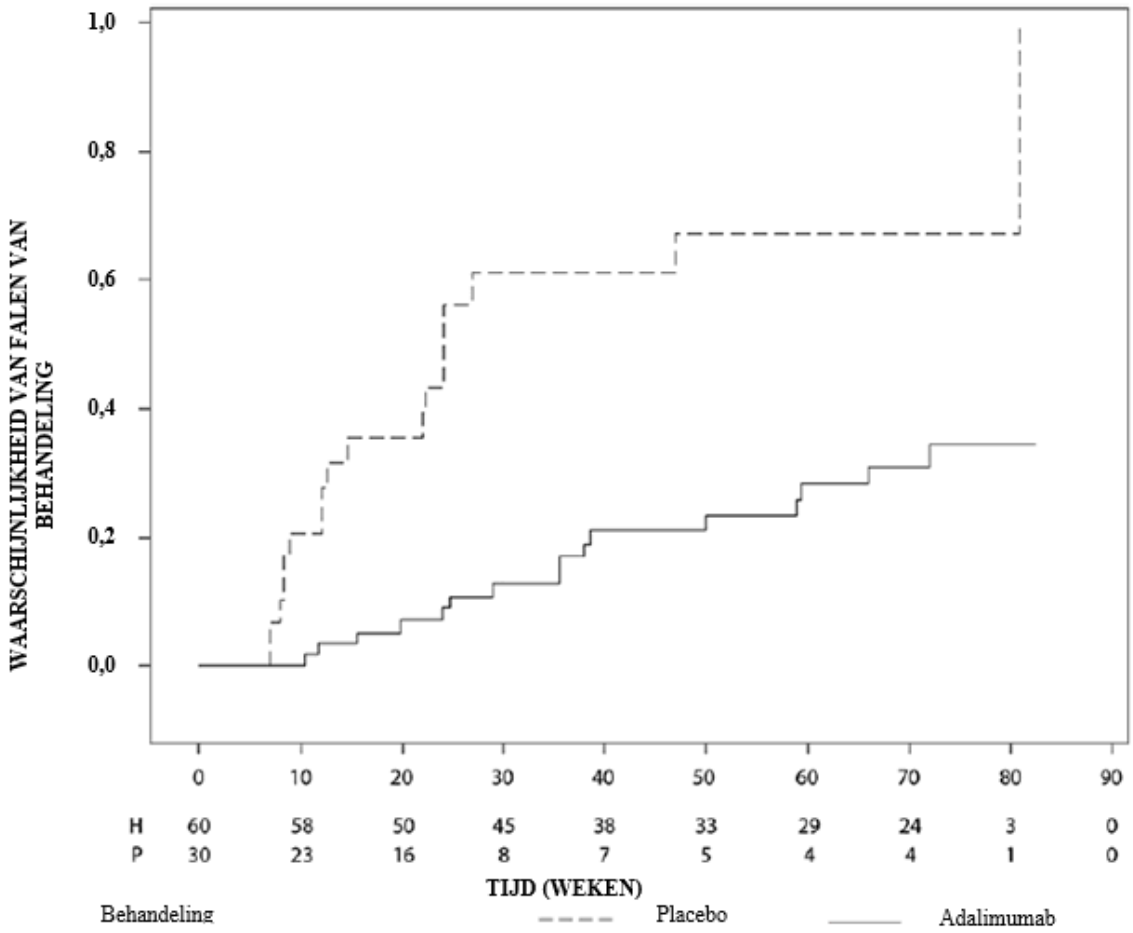
Het primaire eindpunt was ‘tijd tot falen van de behandeling’. De criteria voor falen van de behandeling waren verergering of aanhoudend uitblijven van verbetering van de oogontsteking, gedeeltelijke verbetering met optreden van aanhoudende oculaire comorbiditeiten of verergering van oculaire comorbiditeiten, niet-toegestaan gebruik van gelijktijdige medicatie, en langdurige opschorting van de behandeling.

Klinische respons

Adalimumab vertraagde de tijd tot falen van de behandeling significant in vergelijking met placebo (zie figuur 3, P<0,0001 op basis van log-rank test). De mediane tijd tot falen van de behandeling was 24,1 weken voor met placebo behandelde proefpersonen, terwijl de mediane tijd tot falen van de

behandeling voor met adalimumab behandelde proefpersonen niet kon worden bepaald omdat de behandeling bij minder dan de helft van deze proefpersonen faalde. Adalimumab toonde een significante vermindering van het risico op falen van de behandeling met 75% ten opzichte van placebo, zoals blijkt uit de hazard ratio (HR=0,25 [95%-BI: 0,12; 0,49]).

Figuur 3: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot falen van de behandeling in de studie naar juveniele uveïtis



NB: P=Placebo (aantal met risico); H=Adalimumab (aantal met risico).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg werd in drie onderzoeken geschat op 64%. Na een enkele intraveneuze dosis van 0,25 tot 10 mg/kg waren de concentraties dosisafhankelijk. Na doseringen van 0,5 mg/kg (~40 mg), varieerde de klaring van 11 tot 15 ml/uur, het verdelingsvolume (Vss) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg circa twee weken. De adalimumab-concentraties in het synoviavocht van verschillende patiënten met reumatoïde artritis varieerden van 31 tot 96% van die in serum.

Na subcutane toediening van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken bij volwassen patiënten met reumatoïde artritis (RA) waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties respectievelijk circa 5 µg/ml (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9 µg/ml (met gelijktijdig methotrexaat). De dalwaarden voor adalimumab in serum in een steady-state-toestand namen bij benadering evenredig met de dosering toe na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per wee.

Na subcutane toediening van 24 mg/m^2 (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar was de gemiddelde steady-state (waarden gemeten van week 20 tot week 48) dalconcentratie van adalimumab in serum 5,6±5,6 µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 10,9±5,2 µg/ml (47,7% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Bij patiënten met polyarticulaire JIA in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg die 24 mg/m^2 adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab 6,0±6,1 µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 7,9±5,6 µg/ml (71,2% CV) bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m^2 (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties (waarden gemeten in week 24) van adalimumab in serum 8,8±6,6 µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 11,8±4,3 µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken aan volwassen patiënten met axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS was de gemiddelde (±SD) steady-state dalconcentratie in week 68, 8,0±4,6 µg/ml.

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5 µg/ml tijdens een monotherapie met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken.

Na subcutane toediening van 0,8 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrische patiënten met chronische plaque psoriasis was de gemiddelde±SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer 7,4±5,8 µg/ml (79% CV).

Bij volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa werden bij een dosis van 160 mg adalimumab in week 0, gevolgd door 80 mg in week 2 dalconcentraties adalimumab in serum bereikt van ongeveer 7 tot 8 µg/ml in week 2 en week 4. De gemiddelde steady-state dalconcentraties van week 12 tot en met week 36 bedroegen ongeveer 8 tot 10 µg/ml bij een wekelijkse behandeling met 40 mg adalimumab.

De blootstelling aan adalimumab bij adolescente HS-patiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij andere juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Het aanbevolen doseringsschema voor HS bij adolescenten is 40 mg eenmaal per twee weken. Omdat de lichaamsgrootte invloed kan hebben op de blootstelling aan adalimumab, kunnen adolescenten met een hoger lichaamsgewicht en onvoldoende respons baat hebben bij de aanbevolen dosering voor volwassenen van eenmaal per week 40 mg.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 40 mg adalimumab in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 5,5 µg/ml tijdens de inductieperiode. Bij een oplaaddosis van 160 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 80 mg adalimumab in week 2 worden dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml tijdens de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 7 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met de ziekte van Crohn die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg adalimumab kregen.

Bij pediatrische patiënten met matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn was de open-label adalimumab inductiedosering respectievelijk 160/80 mg of 80/40 mg in week 0 en week 2, afhankelijk van of het lichaamsgewicht meer of minder dan 40 kg was. In week 4 werden patiënten op basis van hun lichaamsgewicht 1:1 gerandomiseerd naar ofwel de standaarddosering (40/20 mg eenmaal per twee weken) ofwel de lage dosering (20/10 mg eenmaal per twee weken)

onderhoudsbehandelingsgroep. De gemiddelde (±SD) serum adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren 15,7±6,6 µg/ml voor patiënten ≥40 kg (160/80 mg) en 10,6±6,1 µg/ml voor patiënten <40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde (±SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering 9,5±5,6 µg/ml en voor de groep met lage dosering 3,5±2,2 µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gehandhaafd bij patiënten die gedurende 52 weken voortgezette behandeling met adalimumab eenmaal per twee weken kregen. Bij patiënten voor wie de dosering werd verhoogd van eenmaal per twee weken naar een wekelijkse dosering waren de gemiddelde (±SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, eenmaal per week) en 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg, eenmaal per week).

Bij patiënten met colitis ulcerosa worden bij een oplaaddosis van 160 mg adalimumab in week 0 gevolgd door 80 mg adalimumab in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml tijdens de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 8 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met colitis ulcerosa die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg adalimumab kregen.

Na de subcutane toediening van een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrische patiënten met colitis ulcerosa was de gemiddelde steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum 5,01±3,28 µg/ml in week 52. Bij patiënten die eenmaal per week 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) kregen, was de gemiddelde (±SD) steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum 15,7±5,60 µg/ml in week 52.

Bij volwassen patiënten met uveïtis resulteerde een oplaaddosis van 80 mg adalimumab in week 0, gevolgd door 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken vanaf week 1, in een gemiddelde steady-state concentratie van ongeveer 8 tot 10 µg/ml.

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtispatiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Er zijn geen klinische gegevens van blootstelling beschikbaar betreffende het gebruik van een oplaaddosis bij kinderen jonger dan 6 jaar. De voorspelde blootstellingen duiden erop dat in de afwezigheid van methotrexaat een oplaaddosis kan leiden tot een initiële toename in de systemische blootstelling.

Populatie-farmacokinetische en farmacokinetische/farmacodynamische modellering en simulatie voorspelden een vergelijkbare blootstelling aan en effectiviteit van adalimumab bij patiënten die behandeld werden met 80 mg eenmaal per twee weken in vergelijking met 40 mg eenmaal per week (inclusief volwassen patiënten met RA, HS, UC, CD of PsO, adolescente patiënten met HS en pediatrische patiënten ≥40 kg met CD en UC).

Relatie tussen blootstelling en respons bij pediatrische patiënten

Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten met JIA (pJIA en ERA) is een relatie tussen blootstelling en respons vastgesteld voor plasmaconcentraties en ACR Pedi 50-respons. De schijnbare plasmaconcentratie van adalimumab die de helft van de maximale waarschijnlijkheid van een ACR Pedi 50-respons (EC50) geeft, was 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Relaties tussen blootstelling en respons voor de adalimumabconcentratie en effectiviteit bij pediatrische patiënten met ernstige chronische plaque psoriasis werden vastgesteld voor PASI 75 en PGA “schoon” of “minimaal”. PASI 75 en PGA schoon of minimaal namen toe bij toenemende adalimumabconcentraties, beide met een vergelijkbare schijnbare EC50 van ongeveer 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 en 1,9-10,5 respectievelijk).

Eliminatie

Populatie-farmacokinetische analyses van gegevens van meer dan 1.300 RA-patiënten gaven een trend weer in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, bleken geslacht en leeftijd een minimaal effect te hebben op de adalimumab-klaring. Er zijn lagere serumconcentraties vrij adalimumab (niet gebonden aan anti-adalimumab-antilichamen, AAA) waargenomen bij patiënten met meetbare AAA's.

Lever- of nierinsufficiëntie

Adalimumab is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkele dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofoetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-apen met 0, 30 en 100 mg/kg (917 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden noch carcinogeniciteitsonderzoeken, noch een standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, vanwege het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit tegen knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloride-monohydraat
Sucrose
Dinatriumedetaat-dihydraat
L-methionine
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C–8°C). Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit of voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Een enkele Amsparity voorgevulde spuit of voorgevulde pen mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 30°C gedurende maximaal 30 dagen. De spuit of pen moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 30 dagen wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I-glas) voor eenmalig gebruik met een plunjerstopper (chloorbutylrubber) en een naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Verpakkingen van:
- 1 voorgevulde spuit (0,8 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes in een blisterverpakking.
- 2 voorgevulde spuiten (0,8 ml steriele oplossing) ieder met 2 alcoholdoekjes; elke voorgevulde spuit zit in een blisterverpakking.
- 4 voorgevulde spuiten (0,8 ml steriele oplossing) ieder met 4 alcoholdoekjes; elke voorgevulde spuit zit in een blisterverpakking.
- 6 voorgevulde spuiten (0,8 ml steriele oplossing) ieder met 6 alcoholdoekjes; elke voorgevulde spuit zit in een blisterverpakking.

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik door patiënt bevat een voorgevulde spuit. De spuit in de pen is gemaakt van type I-glas met een plunjerstopper (chloorbutylrubber) en een naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Verpakkingen van:
- 1 voorgevulde pen (0,8 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes.
- 2 voorgevulde pennen (0,8 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes.
- 4 voorgevulde pennen (0,8 ml steriele oplossing) met 4 alcoholdoekjes.
- 6 voorgevulde pennen (0,8 ml steriele oplossing) met 6 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde leveringsvormen of verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/19/1415/007

EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2020
Datum van laatste verlenging: 19 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Wyeth BioPharma
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
One Burtt Road
Andover, MA 01810
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
België

Of

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

De gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moet de naam en het adres vermelden van de fabrikant die verantwoordelijk is voor de vrijgave van de betreffende batch.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (volwassenen en kinderen) bevat belangrijke informatie over:

- infecties, inclusief tuberculose
- kanker
- problemen met het zenuwstelsel
- vaccinaties

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 20 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
2 voorgevulde spuiten
2 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor gebruik bij kinderen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amsparity 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP DE ACHTERKANT VAN HET PLATEAU

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot.

5. OVERIGE

Raadpleeg de bijsluiter voor bewaarinstructies.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor gebruik bij kinderen.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD.

INJECTIESPUIT ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Amsparity 20 mg injectievloeistof
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/0,4 ml

6 OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén injectieflacon van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4 FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
Bevat 2 dozen, elk voor één injectie
Elke doos bevat:
1 injectieflacon
1 steriele injectiespuit
1 steriele naald
1 steriele injectieflaconadapter
2 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor gebruik bij kinderen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTONNEN BINNENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén injectieflacon van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon
1 steriele injectiespuit
1 steriele naald
1 steriele injectieflaconadapter
2 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Voor gebruik bij kinderen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amsparity 40 mg/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Amsparity 40 mg/0,8 ml injectievloeistof
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit
2 alcoholdoekjes

2 voorgevulde spuiten
2 alcoholdoekjes

4 voorgevulde spuiten
4 alcoholdoekjes

6 voorgevulde spuiten
6 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/003
EU/1/19/1415/004
EU/1/19/1415/005
EU/1/19/1415/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amsparity 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST OP DE ACHTERKANT VAN HET PLATEAU

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Raadpleeg de bijsluiter voor informatie over het bewaren.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIESPUIT ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Amsparity 40 mg injectievloeistof
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén voorgevulde pen van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde pen
2 alcoholdoekjes

2 voorgevulde pennen
2 alcoholdoekjes

4 voorgevulde pennen
4 alcoholdoekjes

6 voorgevulde pennen
6 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1415/007
EU/1/19/1415/008
EU/1/19/1415/009
EU/1/19/1415/010

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amsparity 40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Amsparity 40 mg injectievloeistof
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

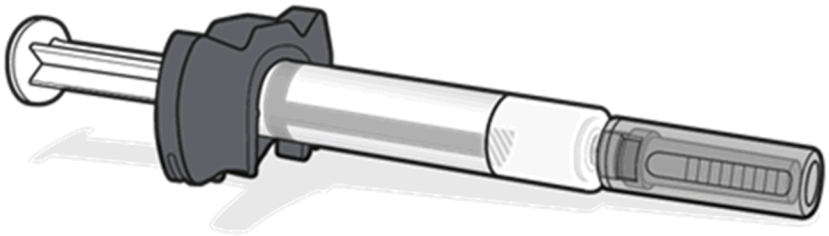
40 mg/0,8 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab



Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u en uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- De arts van uw kind zal u ook een patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat uw kind Amsparity krijgt en tijdens de behandeling met Amsparity. Houd deze patiëntenkaart bij u of uw kind.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt uw kind dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Amsparity bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat invloed uitoefent op het immuunsysteem (afweersysteem) van het lichaam.

Amsparity is bedoeld voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis
- Juveniele plaque psoriasis
- Juveniele ziekte van Crohn
- Juveniele uveïtis

De werkzame stof in dit middel, adalimumab, is een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich binden aan een specifiek doeleiwit in het lichaam.

Het doeleiwit van adalimumab is een ander eiwit genaamd tumor necrose factor (TNFα), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de hierboven genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNFα, blokkeert dit middel de werking van TNFα en vermindert het de ontsteking in de genoemde ziekten.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal voor het eerst tot uiting komt in de jeugd.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen om de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.

Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis

Juveniele enthesitis gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten en de aanhechtingsplaatsen van pezen aan de botten.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij kinderen en adolescenten van 6 jaar tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen om de enthesitis gerelateerde artritis te behandelen.

Juveniele plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een huidaandoening met ontstekingen die rode, schilferige, korstige plekken op de huid veroorzaakt, die bedekt zijn met zilverachtige schubben. Plaque psoriasis kan ook een effect hebben op de nagels, waardoor deze afbrokkelen, dik worden en van het nagelbed loskomen, wat pijnlijk kan zijn. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam wat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van ernstige, langdurige plaque psoriasis bij kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar bij wie op de huid aangebrachte geneesmiddelen en behandeling met UV-licht niet goed werkten of niet geschikt waren.

Juveniele ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van de ziekte van Crohn bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar.

Als uw kind de ziekte van Crohn heeft, zal uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als uw kind niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zal uw kind dit middel krijgen om de klachten en symptomen van zijn/haar ziekte van Crohn te verminderen.

Juveniele uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog. Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel ‘mouches volantes’ genoemd). Dit middel werkt om deze ontsteking te verminderen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar met langdurige niet-infectieuze uveïtis waarbij de voorkant van het oog door de ontsteking is aangetast.

Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- Uw kind heeft een ernstige infectie, zoals actieve tuberculose, sepsis (bloedvergiftiging) of opportunistische infecties (ongebruikelijke infecties die in verband worden gebracht met een verzwakt immuunsysteem). Het is belangrijk dat u het de arts van uw kind vertelt als uw kind symptomen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen (zie "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?").

- Uw kind lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als uw kind een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?").

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind, voordat uw kind dit middel gebruikt.

Het is belangrijk dat u en de arts van uw kind de merknaam en het partijnummer van de medicatie van uw kind noteren.

Allergische reacties

- Als uw kind allergische reacties met symptomen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dit middel dan niet meer, maar neem direct contact op met de arts van uw kind aangezien deze reacties, in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als uw kind een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in één deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voordat u start met het gebruik van dit middel. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

- Door het gebruik van dit middel kan uw kind makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer hij/zij problemen met de longen heeft. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën, of andere opportunistische infecties (ongebruikelijke infectieuze organismen) en sepsis (bloedvergiftiging). Deze infecties kunnen in zeldzame gevallen levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. De arts van uw kind kan aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Tuberculose (TB)

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts uw kind onderzoeken op klachten en symptomen van tuberculose voordat hij/zij wordt

behandeld met dit middel. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij de medische geschiedenis van uw kind zal worden doorgenomen en screeningstests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van zijn/haar borst en een tuberculinetest). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op de patiëntenkaart van uw kind worden aangegeven.

- Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of uw kind ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer hij/zij in nauw contact is gekomen met iemand die tuberculose had. Als uw kind actieve tuberculose heeft, gebruik dit middel dan niet.

- Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met dit middel, zelfs wanneer uw kind preventief is behandeld tegen tuberculose.

- Wanneer u tijdens of na deze behandeling symptomen van tuberculose ontwikkelt (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen de arts van uw kind.

Reizen/terugkerende infectie

- Informeer de arts van uw kind als uw kind in gebieden heeft gewoond of gereisd waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.

- Vertel het de arts van uw kind als uw kind infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.

- U en de arts van uw kind moeten extra aandachtig zijn voor tekenen van een infectie wanneer uw kind met dit middel behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als uw kind tekenen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Hepatitis B

- Vertel het de arts van uw kind als uw kind drager is van het hepatitis B-virus (HBV), als hij/zij een actieve HBV-infectie heeft of als u denkt dat hij/zij risico loopt op besmetting met HBV. De arts dient uw kind op HBV te testen. Adalimumab kan ervoor zorgen dat een HBV-infectie weer actief wordt bij mensen die drager zijn van het virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

- Als uw kind chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij de arts van uw kind aan dat hij/zij dit middel gebruikt. De arts van uw kind kan aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Demyeliniserende aandoeningen

- Als uw kind een demyeliniserende aandoening heeft of ontwikkelt (een ziekte die de isolerende lagen rondom de zenuwen aantast, zoals multipele sclerose) zal uw arts beslissen of uw kind dit middel kan (blijven) gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind als uw kind symptomen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Sommige vaccins kunnen levende, maar verzwakte vormen van ziekteveroorzakende bacteriën of virussen bevatten. De vaccins kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden

tijdens de behandeling met dit middel. Vraag de arts van uw kind om advies voordat uw kind een vaccinatie krijgt. Het wordt aanbevolen dat kinderen indien mogelijk alle vaccinaties krijgen die ze volgens de geldende richtlijnen met betrekking tot vaccinaties zouden moeten krijgen, voordat gestart wordt met de Amsparity-behandeling. Wanneer uw dochter met dit middel werd behandeld tijdens haar zwangerschap, kan de baby tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis van dit middel die uw dochter tijdens de zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een dergelijke infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap dit middel heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer haar baby een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als uw kind een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als uw kind lijdt aan licht hartfalen en wordt behandeld met dit middel dan moet het verloop van zijn/haar hartfalen goed gecontroleerd worden door de arts van uw kind. Als er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met de arts van uw kind.

Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding te stoppen. Als u merkt dat uw kind koorts heeft die niet overgaat, uw kind snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt of erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind. De arts van uw kind kan besluiten de behandeling te stoppen.

Kanker

- Er zijn een aantal zeer zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNFα-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben, zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een lymfoom en leukemie (kankers die het bloed en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als uw kind dit middel gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met de geneesmiddelen azathioprine of mercaptopurine. Informeer de arts van uw kind wanneer uw kind azathioprine of mercaptopurine met dit middel gebruikt.

- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom-huidkanker gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Vertel het de arts van uw kind als tijdens of na de behandeling nieuwe delen van de huid beschadigd raken of als bestaande huidlaesies of reeds beschadigde delen van de huid van uiterlijk veranderen.

- Er zijn gevallen van kanker, andere dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, genaamd chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)), die behandeld werden met een andere TNFα-blokker. Als uw kind lijdt aan COPD, of als uw kind veel rookt, dan moet u met de arts van uw kind bespreken of behandeling met een TNFα-blokker voor uw kind geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met dit middel leiden tot een lupusachtig syndroom. Neem contact op met de arts van uw kind als zich symptomen voordoen zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Amsparity nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Dit middel kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde ziektemodificerende antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met corticosteroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Uw kind mag dit middel niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra of abatacept bevatten gebruiken omwille van een verhoogd risico op ernstige infectie. De combinatie van adalimumab en andere TNF-antagonisten met anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met de arts van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding

Uw kind dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste behandeling met dit middel.

Is uw kind zwanger, denkt ze zwanger te zijn of wil ze zwanger worden? Neem dan contact op met haar arts voordat ze dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.

Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboorteafwijkingen bij moeders die tijdens de zwangerschap adalimumab hadden gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.

Dit middel kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap dit middel gebruikt, kan haar kind een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van haar kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt van haar gebruik van dit middel tijdens haar zwangerschap voordat haar baby een vaccin krijgt. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?".

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid van uw kind en op het vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (draaiduizeligheid) en stoornissen van het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van dit middel.

Amsparity bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,08 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit van 0,4 ml met een enkelvoudige dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Amsparity bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,4 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind.

De aanbevolen dosering Amsparity voor alle goedgekeurde indicaties staan beschreven in de onderstaande tabel. De arts van uw kind kan een andere sterkte van dit middel voorschrijven als uw kind een andere dosis nodig heeft.

Dit middel wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	**Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?**	**Opmerkingen**
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen.	40 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die tussen de 10 kg en 30 kg wegen.	20 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	**Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?**	**Opmerkingen**
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen.	40 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen.	20 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

Juveniele plaque psoriasis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	**Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?**	**Opmerkingen**
Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen	Startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing
Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen	Startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing

Juveniele ziekte van Crohn		
Leeftijd of lichaamsgewicht	**Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?**	**Opmerkingen**
Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 40 kg of meer wegen	Startdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan de arts van uw kind een startdosis van 160 mg voorschrijven, gevolgd door 80 mg twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	De arts van uw kind kan de dosering verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar die minder dan 40 kg wegen	Startdosis van 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan de arts een startdosis van 80 mg voorschrijven, gevolgd door 40 mg twee weken later. Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken.	De arts van uw kind kan de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg per week.

Juveniele uveïtis		
Leeftijd of lichaamsgewicht	**Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?**	**Opmerkingen**
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die minder wegen dan 30 kg	20 mg eenmaal per twee weken	De arts van uw kind kan een startdosis van 40 mg voorschrijven om toe te dienen één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis van 20 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen dit middel te gebruiken in combinatie met methotrexaat.
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken.	De arts van uw kind kan een startdosis van 80 mg voorschrijven om toe te dienen één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis van 40 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen dit middel te gebruiken in combinatie met methotrexaat.

Hoe en waar dient u dit middel toe?

Dit middel wordt toegediend via een injectie onder de huid (door subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe u dit middel moet injecteren, de instructies voor gebruik, vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u uw kind per ongeluk dit middel vaker heeft geïnjecteerd dan had gemoeten, neem dan meteen contact op met de arts of apotheker van uw kind en vertel hem/haar dat uw kind meer toegediend heeft gekregen dan nodig. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uw kind bent vergeten met dit middel te injecteren, zult u de injectie moeten geven zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten geven op de dag dat uw kind volgens het originele schema ook de volgende injectie had moeten krijgen.

Als uw kind stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van dit middel moet worden besproken met de arts van uw kind. De symptomen van uw kind kunnen terugkeren nadat met de behandeling is gestopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste injectie met dit middel.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij lichamelijke inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten.

Vertel het de arts van uw kind zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- klachten en verschijnselen van infectie zoals koorts, misselijkheid, wondjes, gebitsproblemen, brandend gevoel bij het plassen, zich zwak of moe voelen of hoesten;
- symptomen van zenuwproblemen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- tekenen van huidkanker zoals een bult of open zweer die niet geneest;
- verschijnselen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die zijn waargenomen na behandeling met adalimumab:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk);

- infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten of sinussen, longontsteking);
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag;
- pijn in de spieren of gewrichten.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza);
- darminfecties (waaronder gastro-enteritis);
- huidinfecties (waaronder cellulitis en gordelroos);
- oorinfecties;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of gevoelloosheid;
- migraine;
- symptomen van zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking;
- ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaiduizeligheid (het gevoel dat de kamer draait);
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- hematoom (bloeduitstorting);
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- jeuk;
- jeukende huiduitslag;
- blauwe plekken;
- ontsteking van de huid (zoals eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- meer zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis;
- spierspasmen;
- bloed in de urine;

- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- oedeem (vochtophoping in het lichaam waardoor het getroffen weefsel opzwelt);
- koorts;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken vergroot;
- vertraagd herstel.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- opportunistische (ongebruikelijke) infecties (waaronder tuberculose en andere infecties) die voorkomen wanneer de weerstand tegen ziekte verlaagd is;
- infecties van het zenuwstelsel (waaronder virale meningitis);
- ooginfecties;
- bacteriële infecties;
- diverticulitis (ontsteking en infectie van de dikke darm);
- kanker, waaronder kanker die het lymfesysteem aantast (lymfoom) en melanoom (een vorm van huidkanker);
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van een aandoening die sarcoïdose wordt genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwschade);
- beroerte;
- dubbelzien;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag;
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken;
- hartaanval;
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvliezen);
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt;
- moeilijkheden met slikken;
- zwelling van het gezicht;
- galblaasontsteking, galstenen;
- leververvetting (ophoping van vet in levercellen);
- nachtzweten;
- litteken;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematodes (een aandoening van het afweersysteem met ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie;
- ontstekingen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast);
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipele sclerose;

- zenuwstoornissen (zoals ontsteking van de oogzenuw en Guillain-Barré-syndroom, een aandoening die spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en in het bovenlichaam kan veroorzaken);
- hartstilstand;
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long);
- darmperforatie (gat in de darmwand);
- hepatitis (leverontsteking);
- reactivatie van hepatitis B-infectie;
- auto-immuunhepatitis (ontsteking van de lever die wordt veroorzaakt door het eigen immuunsysteem van het lichaam);
- cutane vasculitis (ontsteking van bloedvaten in de huid);
- Stevens-Johnson-syndroom (levensgevaarlijke reactie met griepachtige symptomen en huiduitslag met blaarvorming);
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag);
- lupus-achtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame bloedkanker die vaak dodelijk is);
- merkelcelcarcinoom (een type huidkanker);
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
- leverfalen;
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte);
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek. Hieronder vallen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal rode bloedcellen;
- verhoogde hoeveelheid vetten in het bloed;
- verhoogde leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal bloedplaatjes;
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed;
- afwijkende bloedwaarden voor natrium;
- lage bloedwaarden voor calcium;
- lage bloedwaarden voor fosfaat;
- hoog bloedsuiker;
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase;
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed;
- lage bloedwaarden voor kalium.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde bilirubinewaarden (lever-bloedtest).

Zelden (komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket/de blister/de verpakking na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Alternatieve bewaring:

Wanneer nodig (bijvoorbeeld tijdens het reizen), mag een enkele Amsparity voorgevulde spuit bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 30°C) gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de spuit binnen 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de spuit voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de spuit moet worden afgevoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag de arts of apotheker van uw kind wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is adalimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Amsparity bevat polysorbaat 80” en “Amsparity bevat natrium”).

Hoe ziet de Amsparity voorgevulde spuit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amsparity 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor kinderen wordt geleverd als een steriele oplossing van 20 mg adalimumab opgelost in 0,4 ml oplosmiddel.

De Amsparity voorgevulde spuit is een glazen spuit die een heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing van adalimumab bevat.

De Amsparity voorgevulde spuit is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde spuiten met 2 alcoholdoekjes.

Dit middel kan verkrijgbaar zijn als een injectieflacon, als een voorgevulde spuit en/of als een voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
België

Of

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ:+357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Amsparity (adalimumab)

20 mg

Voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis, voor subcutane injectie

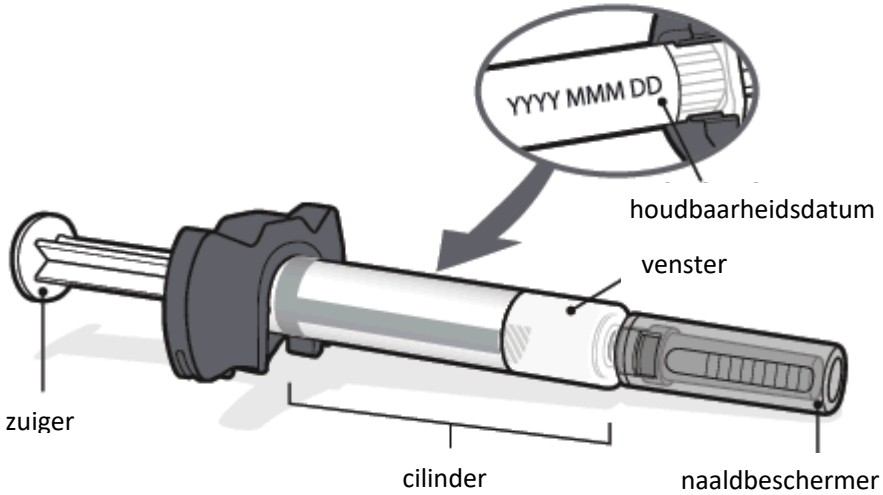
Bewaar deze bijsluiter. In deze instructies staat stap voor stap beschreven hoe u een injectie moet bereiden en toedienen.
Bewaar de voorgevulde spuit Amsparity in de koelkast bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C.
Bewaar de voorgevulde spuit Amsparity tot gebruik in de originele doos ter bescherming tegen licht.
Wanneer nodig, bijvoorbeeld als u en uw kind op reis zijn, mag de voorgevulde spuit Amsparity bewaard worden bij kamertemperatuur tot maximaal 30°C gedurende maximaal 30 dagen.
Houd dit middel, de injectiebenodigdheden en alle andere geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.

Amsparity voor injectie wordt geleverd in een wegwerpbare voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik die één dosis van het geneesmiddel bevat.
Probeer dit middel **niet** bij uw kind te injecteren voordat u de Instructies Voor Gebruik heeft gelezen en begrepen. Als de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind besluit dat het mogelijk is voor u om thuis uw kind injecties met dit middel te geven, moet u een training krijgen om dit middel op de juiste manier voor te bereiden en te injecteren.
Het is ook belangrijk om te praten met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind om er zeker van te zijn dat u de doseringsinstructies van dit middel voor uw kind begrijpt. Om u te helpen herinneren wanneer u dit middel moet injecteren, kan u uw agenda van tevoren markeren. Neem contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind als u vragen heeft over de juiste manier om dit middel te injecteren.
Na een goede training kan de Amsparity-injectie worden toegediend door uw kind of door een andere persoon, zoals bijvoorbeeld een familielid of vriend(in).

1. Benodigdheden

- Voor elke injectie van dit middel heeft u het volgende nodig: Een schoon, vlak oppervlak om de benodigdheden op te leggen.
  - 1 voorgevulde spuit Amsparity in een tray, in de doos
  - 1 alcoholdoekje, in de doos
  - 1 watje of gaasje (niet meegeleverd in de Amsparity-doos)
  - Een geschikte container voor scherpe voorwerpen (niet meegeleverd in de Amsparity-doos).

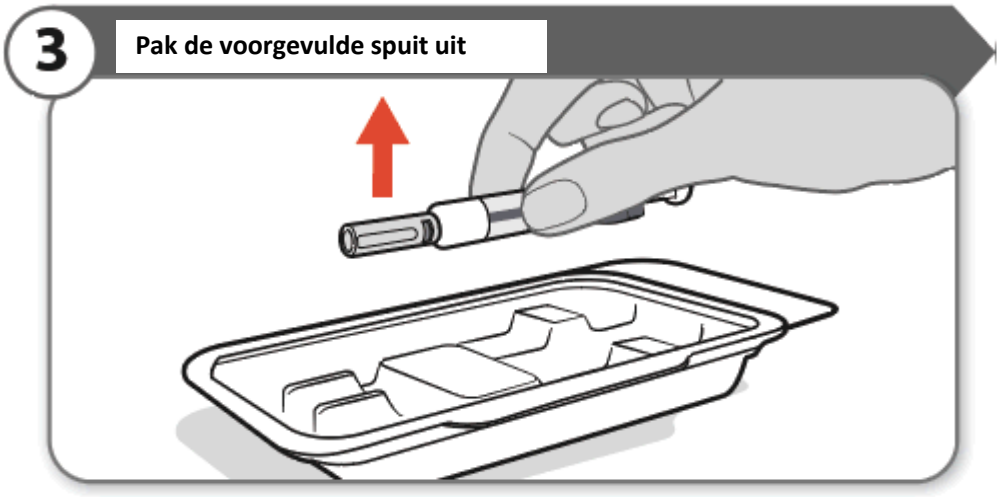
  Belangrijk: Als u vragen heeft over de voorgevulde spuit Amsparity of medicatie van uw kind, neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind.



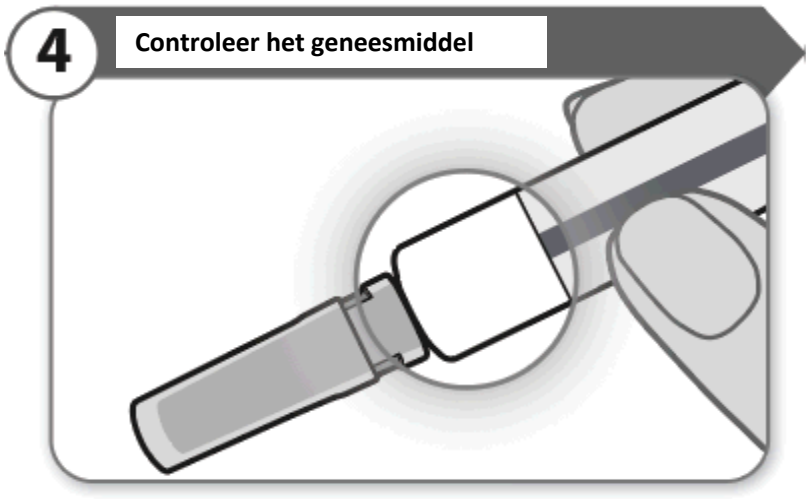
2. Voorbereiding

- Haal de doos met Amsparity uit de koelkast.
- Open de doos en haal de tray met de voorgevulde spuit uit de doos.
- Controleer de doos en tray; **niet** gebruiken als:
  - de houdbaarheidsdatum is verstreken
  - de spuit bevroren is of is geweest
  - de spuit is gevallen, ook al lijkt er geen beschadiging te zijn
  - de spuit langer dan 30 dagen buiten de koelkast is geweest
  - de spuit beschadigd lijkt
  - de zegels op een nieuwe doos verbroken zijn.
- Als één van bovenstaande optreedt, gooi dan de voorgevulde spuit weg op dezelfde manier als voor een gebruikte spuit. U zal een nieuwe voorgevulde spuit nodig hebben om uw kind te injecteren.
- Was uw handen met water en zeep en droog ze helemaal af.

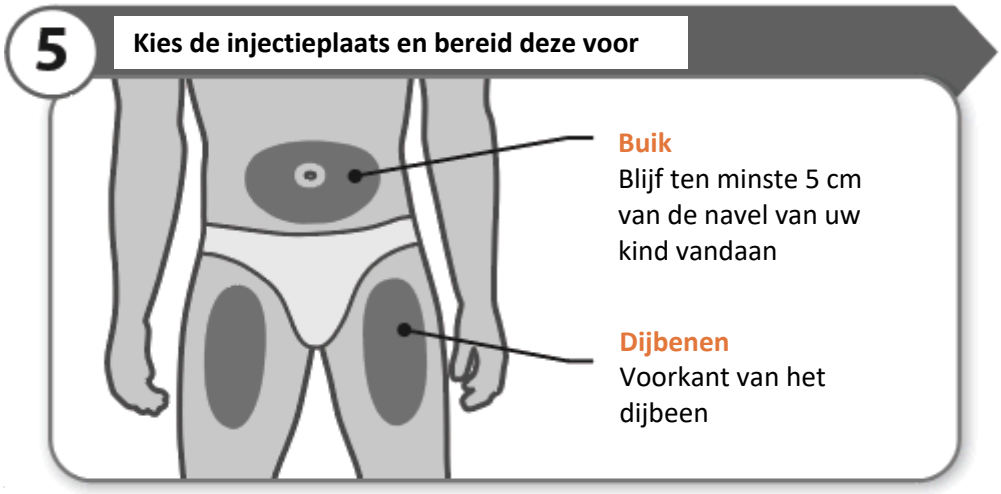
Als u vragen heeft over het geneesmiddel van uw kind, neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind.



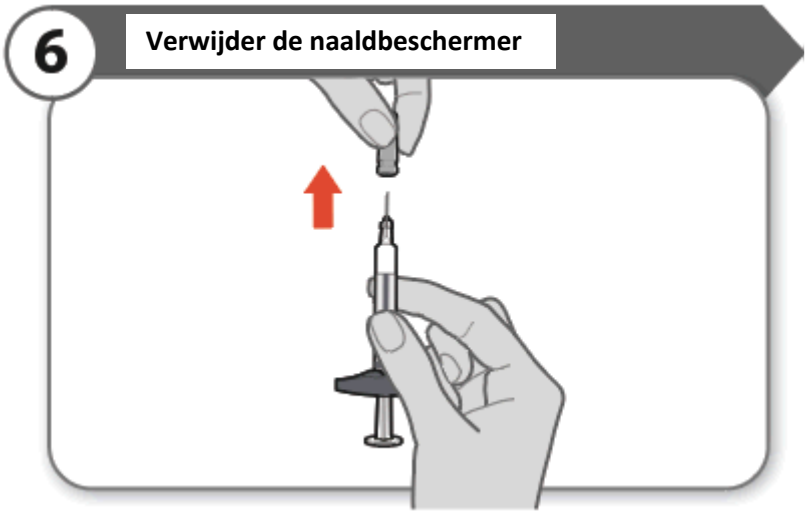
- Trek het papier van de tray af.
- Haal 1 voorgevulde spuit uit de tray en zet de originele doos met eventuele ongebruikte spuiten terug in de koelkast.
- Gebruik de spuit **niet** als deze beschadigd lijkt.
- De voorgevulde spuit kan meteen nadat het uit de koelkast gehaald wordt worden gebruikt.
- Het kan zijn dat het gebruik van de voorgevulde spuit bij kamertemperatuur prikken of ongemakken vermindert. Laat de voorgevulde spuit vóór de injectie van uw kind gedurende 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen, uit de buurt van direct zonlicht.
- Haal de naaldbeschermer **niet** van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om te injecteren. **Houd de voorgevulde spuit altijd vast bij de cilinder om schade te voorkomen.**



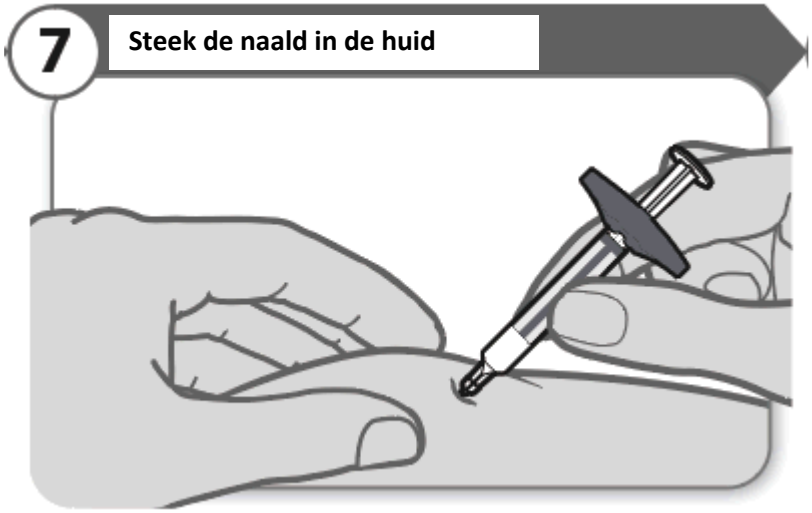
- Kijk goed naar het geneesmiddel van uw kind in het venster.
- Beweeg de spuit voorzichtig schuin naar voren en naar achteren zodat u het geneesmiddel kan controleren.
- Schud de voorgevulde spuit **niet**. Schudden kan het geneesmiddel van uw kind beschadigen.
- Controleer of het geneesmiddel in de voorgevulde spuit helder en kleurloos tot zeer lichtbruin is en geen vlokken of deeltjes bevat. De aanwezigheid van één of meer luchtbelletjes in het venster is normaal. Probeer de luchtbelletjes **niet** te verwijderen.
  Als u vragen heeft over het geneesmiddel van uw kind, neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind.



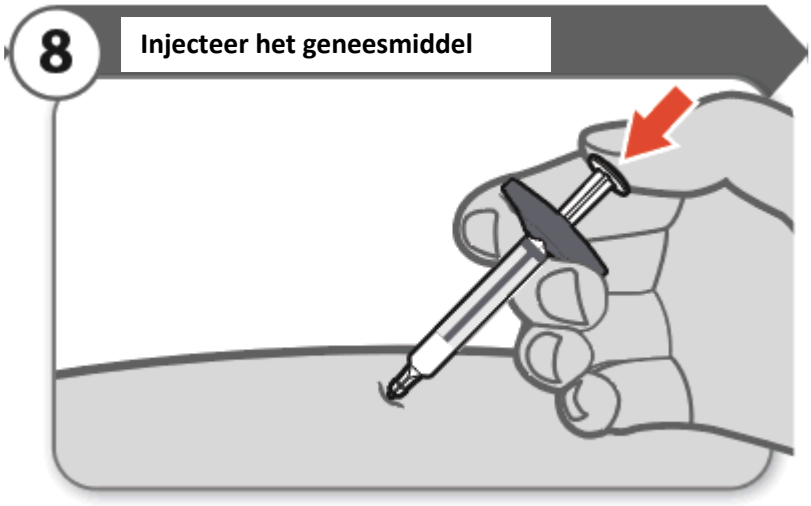
- Kies iedere keer dat u uw kind gaat injecteren een andere plek uit.
- Injecteer **niet** in benige gebieden of gebieden op de huid van uw kind die blauwe plekken bevatten, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard zijn. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striemen.
  - Als uw kind psoriasis heeft, injecteer dan niet rechtstreeks in verheven, dikke, rode of schilferige huidplaques of laesies op de huid van uw kind.
- Injecteer **niet** door kleding heen.
- Veeg de injectieplaats schoon met het alcoholdoekje.
- Laat de injectieplaats drogen.



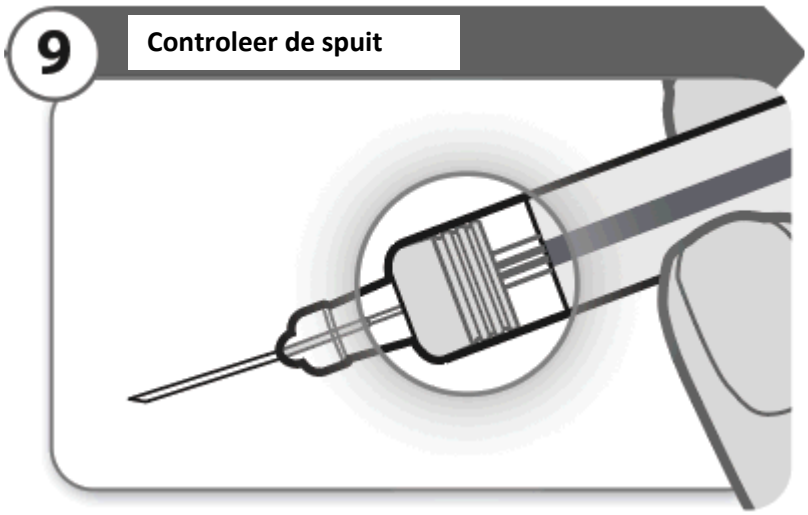
- Houd de voorgevulde spuit vast bij de cilinder. Als u klaar bent om te injecteren trekt u de naaldbeschermer voorzichtig van de naald af in een rechte beweging en weg van uw lichaam.
- Het is normaal dat er enkele druppels geneesmiddel zichtbaar zijn rond de top van de naald als u de naaldbeschermer verwijdert.
- Gooi de naaldbeschermer weg in een container voor scherpe voorwerpen.
  NB: Wees voorzichtig bij het hanteren van de voorgevulde spuit om te voorkomen dat u zich per ongeluk aan de naald prikt.



- Neem voorzichtig een huidplooi op de gereinigde injectieplaats.
- Steek de naald in zijn volle lengte in de huid, onder een hoek van 45 graden, zoals op de afbeelding wordt getoond.
- Als de naald is ingebracht, laat u de huidplooi los.
  Belangrijk: Steek de naald **niet** opnieuw in de huid van uw kind. Als de naald reeds in de huid werd gebracht en u verandert van gedachte over de injectieplaats dan dient u de voorgevulde spuit te vervangen.

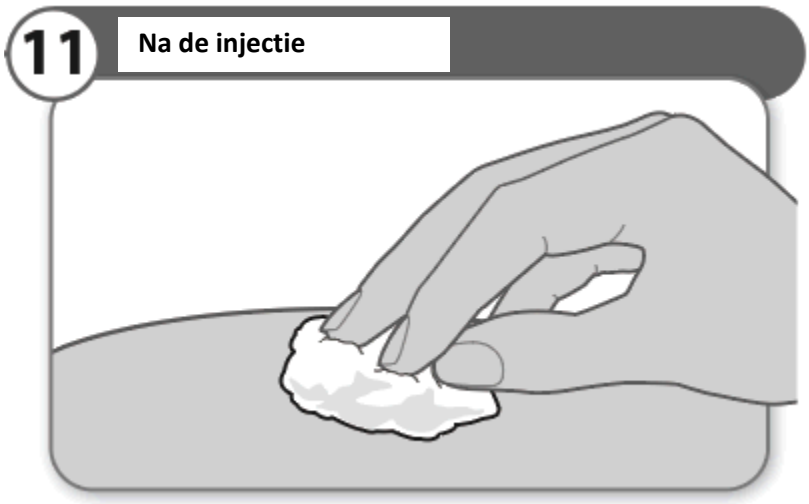


- Duw de zuiger onder langzame en constante druk helemaal naar beneden tot de cilinder leeg is. Het neemt normaalgezien 2 tot 5 seconden in beslag om de dosis toe te dienen.
  NB: Het is raadzaam de voorgevulde spuit nog 5 seconden in de huid te laten nadat de zuiger helemaal naar beneden is gedrukt.
- Trek de naald uit de huid onder dezelfde hoek als hij erin is gestoken.



- Controleer of er helemaal geen geneesmiddel meer in de voorgevulde spuit zit.
- **Steek de naald nooit opnieuw in de huid.**
- **Zet de naaldbeschermer nooit opnieuw op de naald.**
  NB: Als de grijze stopper zich niet in de getoonde positie bevindt, heeft u mogelijk niet al het geneesmiddel geïnjecteerd. Neem direct contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind.

- Gooi de gebruikte spuit direct weg zoals aangegeven door de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind en in overeenstemming met de lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.



- Controleer goed de injectieplaats bij uw kind. Als u wat bloed ziet, duw dan een paar seconden met een schoon watje of gaasje licht op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.
  NB: Bewaar ongebruikte injectiespuiten in een koelkast in de originele doos.

Bekijk de
Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Amsparity 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
adalimumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u en uw kind.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- De arts van uw kind zal u ook een patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat uw kind Amsparity krijgt en tijdens de behandeling met Amsparity. Houd deze patiëntenkaart bij u of uw kind.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt uw kind dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Amsparity bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat invloed uitoefent op het immuunsysteem (afweersysteem) van het lichaam.

Amsparity is bedoeld voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis
- Juveniele plaque psoriasis
- Hidradenitis suppurativa bij jongeren
- Juveniele ziekte van Crohn
- Juveniele colitis ulcerosa
- Juveniele uveïtis

De werkzame stof in dit middel, adalimumab, is een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich binden aan een specifiek doeleiwit in het lichaam.

Het doeleiwit van adalimumab is een ander eiwit genaamd tumornecrosefactor (TNFα), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de hierboven genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNFα blokkeert dit middel de werking van TNFα en vermindert het de ontsteking in de genoemde ziekten.

<u>Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis</u>

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal voor het eerst tot uiting komt in de jeugd.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere

ziektemodificerende geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen om de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.

Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis

Juveniele enthesitis gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten en de aanhechtingsplaatsen van pezen aan de botten.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij kinderen en adolescenten van 6 jaar tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen om de enthesitis gerelateerde artritis te behandelen.

Juveniele plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een huidaandoening met ontstekingen die rode, schilferige, korstige plekken op de huid veroorzaakt, die bedekt zijn met zilverachtige schubben. Plaque psoriasis kan ook een effect hebben op de nagels, waardoor deze afbrokkelen, dik worden en van het nagelbed loskomen, wat pijnlijk kan zijn. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam wat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van ernstige plaque psoriasis bij kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar bij wie op de huid aangebrachte geneesmiddelen en behandeling met UV-licht niet goed werkten of niet geschikt waren.

Hidradenitis suppurativa bij jongeren

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een langdurige, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De symptomen kunnen bestaan uit pijnlijke knobbels en abcessen waar pus uit kan komen. Er zijn bepaalde gebieden van de huid die het vaakst aangetast worden, zoals onder de borsten, de oksels, de binnenkant van de dijen, de liezen en de billen. Op de aangedane gebieden kunnen littekens ontstaan.

Dit middel wordt gebruikt om hidradenitis suppurativa te behandelen bij jongeren vanaf 12 jaar. Dit middel kan het aantal knobbels en abcessen verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen.

Juveniele ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van de ziekte van Crohn bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar.

Als uw kind de ziekte van Crohn heeft, zal uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als uw kind niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zal uw kind dit middel krijgen om de klachten en symptomen van zijn/haar ziekte van Crohn te verminderen.

Juveniele colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm. Amsparity wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige colitis ulcerosa bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Amsparity krijgen om de verschijnselen en symptomen van de ziekte te verminderen.

Juveniele uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog. Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel 'mouches volantes' genoemd). Dit middel werkt om deze ontsteking te verminderen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen en adolescenten vanaf 2 jaar met langdurige niet-infectieuze uveïtis waarbij de voorkant van het oog door de ontsteking is aangetast.

Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?

- Uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- Uw kind heeft een ernstige infectie, zoals actieve tuberculose, sepsis (bloedvergiftiging) of opportunistische infecties (ongebruikelijke infecties die in verband worden gebracht met een verzwakt immuunsysteem). Het is belangrijk dat u het de arts van uw kind vertelt als uw kind symptomen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen (zie "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?").

- Uw kind lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als uw kind een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?").

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel gebruikt.

Het is belangrijk dat u en de arts van uw kind de merknaam en het partijnummer van de medicatie van uw kind noteren.

Allergische reacties

- Als uw kind allergische reacties met symptomen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dit middel dan niet meer, maar neem direct contact op met de arts van uw kind aangezien deze reacties, in zeldzame gevallen, levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als uw kind een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in één deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voordat u start met het gebruik van dit middel. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts van uw kind.

- Door het gebruik van dit middel kan uw kind makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer hij/zij problemen met de longen heeft. Deze infecties kunnen ernstig zijn.

Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën, of andere opportunistische infecties (ongebruikelijke infectieuze organismen) en sepsis (bloedvergiftiging). Deze infecties kunnen in zeldzame gevallen levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. De arts van uw kind kan aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Tuberculose (TB)

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts uw kind onderzoeken op klachten en symptomen van tuberculose voordat hij/zij wordt behandeld met dit middel. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij de medische geschiedenis van uw kind zal worden doorgenomen en screeningstests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van zijn/haar borst en een tuberculinetest). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op de patiëntenkaart van uw kind worden aangegeven.

- Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of uw kind ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer hij/zij in nauw contact is gekomen met iemand die tuberculose had. Als uw kind actieve tuberculose heeft, gebruik dit middel dan niet.

- Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met dit middel, zelfs wanneer uw kind preventief is behandeld tegen tuberculose.

- Wanneer u tijdens of na deze behandeling symptomen van tuberculose ontwikkelt (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen de arts van uw kind.

Reizen/terugkerende infectie

- Informeer de arts van uw kind als uw kind in gebieden heeft gewoond of gereisd waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.

- Vertel het de arts van uw kind als uw kind infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.

- U en de arts van uw kind moeten extra aandachtig zijn voor tekenen van een infectie wanneer uw kind met dit middel behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als uw kind tekenen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Hepatitis B

- Vertel het de arts van uw kind als uw kind drager is van het hepatitis B-virus (HBV), als hij/zij een actieve HBV-infectie heeft of als u denkt dat hij/zij risico loopt op besmetting met HBV. De arts dient uw kind op HBV te testen. Adalimumab kan ervoor zorgen dat een HBV-infectie weer actief wordt bij mensen die drager zijn van het virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

- Als uw kind chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij de arts van uw kind aan dat hij/zij dit middel gebruikt. De arts van uw kind kan aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Demyeliniserende aandoeningen

- Als uw kind een demyeliniserende aandoening heeft of ontwikkelt (een ziekte die de isolerende lagen rondom de zenuwen aantast, zoals multipele sclerose) zal uw arts beslissen of uw kind dit middel kan (blijven) gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind als uw kind symptomen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Sommige vaccins kunnen levende, maar verzwakte vormen van ziekteveroorzakende bacteriën of virussen bevatten. De vaccins kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met dit middel. Vraag de arts van uw kind om advies voordat uw kind een vaccinatie krijgt. Het wordt aanbevolen dat kinderen indien mogelijk alle vaccinaties krijgen die ze volgens de geldende richtlijnen met betrekking tot vaccinaties zouden moeten krijgen, voordat gestart wordt met de Amsparity-behandeling. Wanneer uw dochter met dit middel werd behandeld tijdens haar zwangerschap, kan de baby tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis van dit middel die uw dochter tijdens de zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een dergelijke infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap dit middel heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer haar baby een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als uw kind een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als uw kind lijdt aan licht hartfalen en wordt behandeld met dit middel dan moet het verloop van zijn/haar hartfalen goed gecontroleerd worden door de arts van uw kind. Als er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met de arts van uw kind.

Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding te stoppen. Als u merkt dat uw kind koorts heeft die niet overgaat, uw kind snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt of erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind. De arts van uw kind kan besluiten de behandeling te stoppen.

Kanker

- Er zijn een aantal zeer zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNFα-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben, zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een lymfoom en leukemie (kankers die het bloed en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als uw kind dit middel gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met de geneesmiddelen azathioprine of mercaptopurine. Informeer de arts van uw kind wanneer uw kind azathioprine of mercaptopurine met dit middel gebruikt.

- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom-huidkanker gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Vertel het de arts van uw kind als tijdens of na de behandeling nieuwe delen van de huid beschadigd raken of als bestaande huidlaesies of reeds beschadigde delen van de huid van uiterlijk veranderen.

- Er zijn gevallen van kanker, andere dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, genaamd chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)), die behandeld worden met een andere TNFα-blokker. Als uw kind lijdt aan COPD, of als uw kind veel rookt, dan moet u met de arts van uw kind bespreken of behandeling met een TNFα-blokker voor uw kind geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met dit middel leiden tot een lupusachtig syndroom. Neem contact op met de arts van uw kind als zich symptomen voordoen zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Amsparity nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Dit middel kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde ziektemodificerende antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Uw kind mag dit middel niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra of abatacept bevatten gebruiken omwille van een verhoogd risico op ernstige infectie. De combinatie van adalimumab en andere TNF-antagonisten met anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met de arts van uw kind.

Zwangerschap en borstvoeding

Uw kind dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste behandeling met dit middel.

Is uw kind zwanger, denkt ze zwanger te zijn of wil ze zwanger worden? Neem dan contact op met haar arts voordat ze dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.

Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboorteafwijkingen bij moeders die tijdens de zwangerschap adalimumab hadden gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.

Dit middel kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap dit middel gebruikt, kan haar kind een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van haar kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt van haar gebruik van dit middel tijdens haar zwangerschap voordat haar baby een vaccin krijgt. Voor meer informatie over vaccins, zie de rubriek "Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?".

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid van uw kind en op het vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (draaiduizeligheid) en stoornissen van

het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van dit middel.

Amsparity bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 0,8 ml met een enkelvoudige dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Amsparity bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind. De arts van uw kind kan een andere sterkte van dit middel voorschrijven als uw kind een andere dosis nodig heeft.

Dit middel wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).

Kinderen en jongeren met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die tussen de 10 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met psoriasis

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Jongeren met hidradenitis suppurativa vanaf 12 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week later. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Kinderen en jongeren met de ziekte van Crohn

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder dan 40 kg wegen

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan de arts van uw kind een startdosis van 80 mg voorschrijven (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan de arts van uw kind de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg per week.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 40 kg of meer wegen

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan de arts van uw kind aanvankelijk een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.

Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan de arts van uw kind de dosering verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met colitis ulcerosa

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Amsparity is 80 mg (als twee injecties met 40 mg op één dag) als aanvangsdosis, gevolgd door 40 mg (als één injectie met 40 mg) twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die 18 jaar worden terwijl ze 40 mg eenmaal per twee weken gebruiken, dienen door te gaan met de aan hen voorgeschreven dosering.

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die meer dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Amsparity is 160 mg (als vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) als aanvangsdosis, gevolgd door 80 mg (als twee injecties met 40 mg op één dag) twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 80 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die 18 jaar worden terwijl ze 80 mg eenmaal per twee weken gebruiken, dienen door te gaan met de aan hen voorgeschreven dosering.

Kinderen en jongeren met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die minder wegen dan 30 kg

De gebruikelijke dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat.

De arts van uw kind kan ook een startdosis van 40 mg voorschrijven, die één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis kan worden toegediend.

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen

De gebruikelijke dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat.

De arts van uw kind kan ook een startdosis van 80 mg voorschrijven, die één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis kan worden toegediend.

Hoe en waar dient u dit middel toe?

Dit middel wordt toegediend via een injectie onder de huid (door subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe u dit middel moet injecteren vindt u in de "Instructies voor gebruik".

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u uw kind per ongeluk een grotere hoeveelheid van dit middel heeft geïnjecteerd of wanneer u vaker heeft geïnjecteerd dan u moest, neem dan meteen contact op met de arts of apotheker van uw kind en vertel hem of haar dat uw kind teveel heeft gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking of de flacon van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Heeft u te weinig van dit middel gebruikt?

Wanneer u uw kind per ongeluk een kleinere hoeveelheid van dit middel heeft geïnjecteerd of wanneer u minder vaak heeft geïnjecteerd dan zou moeten, neem dan meteen contact op met de arts of apotheker van uw kind en leg uit dat uw kind minder geneesmiddel heeft gebruikt dan zou moeten. Houd altijd de buitenverpakking of de flacon van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uw kind bent vergeten met dit middel te injecteren, zult u de injectie moeten geven zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten geven op de dag dat uw kind volgens het originele schema ook de volgende injectie had moeten krijgen.

Als uw kind stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van dit middel moet worden besproken met de arts van uw kind. De symptomen van uw kind kunnen terugkeren nadat met de behandeling is gestopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste injectie met dit middel.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij lichamelijke inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten.

Vertel het de arts van uw kind zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- klachten en verschijnselen van infectie zoals koorts, misselijkheid, wondjes, gebitsproblemen, brandend gevoel bij het plassen, zich zwak of moe voelen of hoesten;
- symptomen van zenuwproblemen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- tekenen van huidkanker zoals een bult of open zweer die niet geneest;
- verschijnselen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die zijn waargenomen na behandeling met adalimumab:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk);
- infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten of sinussen, longontsteking);
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag;
- pijn in de spieren of gewrichten.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza);
- darminfecties (waaronder gastro-enteritis);
- huidinfecties (waaronder cellulitis en gordelroos);
- oorinfecties;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);

- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of gevoelloosheid;
- migraine;
- symptomen van zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking;
- ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaiduizeligheid (het gevoel dat de kamer draait);
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- hematoom (bloeduitstorting);
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- jeuk;
- jeukende huiduitslag;
- blauwe plekken;
- ontsteking van de huid (zoals eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- meer zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis;
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- oedeem (vochtophoping in het lichaam waardoor het getroffen weefsel opzwelt);
- koorts;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken vergroot;
- vertraagd herstel.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- opportunistische (ongebruikelijke) infecties (waaronder tuberculose en andere infecties) die voorkomen wanneer de weerstand tegen ziekte verlaagd is;
- infecties van het zenuwstelsel (waaronder virale meningitis);
- ooginfecties;
- bacteriële infecties;
- diverticulitis (ontsteking en infectie van de dikke darm);
- kanker, waaronder kanker die het lymfesysteem aantast (lymfoom) en melanoom (een vorm van huidkanker);
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van een aandoening die sarcoïdose wordt genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwschade);
- beroerte;

- dubbelzien;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag;
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken;
- hartaanval;
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvliezen);
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt;
- moeilijkheden met slikken;
- zwelling van het gezicht;
- galblaasontsteking, galstenen;
- leververvetting (ophoping van vet in levercellen);
- nachtzweten;
- litteken;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematodes (een aandoening van het afweersysteem met ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie;
- ontstekingen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast);
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipele sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals ontsteking van de oogzenuw en Guillain-Barré-syndroom, een aandoening die spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en het bovenlichaam kan veroorzaken);
- hartstilstand;
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long);
- darmperforatie (gat in de darmwand);
- hepatitis (leverontsteking);
- reactivatie van hepatitis B-infectie;
- auto-immuunhepatitis (ontsteking van de lever die wordt veroorzaakt door het eigen immuunsysteem van het lichaam);
- cutane vasculitis (ontsteking van bloedvaten in de huid);
- Stevens-Johnson-syndroom (levensgevaarlijke reactie met griepachtige symptomen en huiduitslag met blaarvorming);
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag);
- lupus-achtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame bloedkanker die vaak dodelijk is)
- merkelcelcarcinoom (een type huidkanker);
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
- leverfalen;
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte);
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek. Hieronder vallen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal rode bloedcellen;
- verhoogde hoeveelheid vetten in het bloed;
- verhoogde leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal bloedplaatjes;
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed;
- afwijkende bloedwaarden voor natrium;
- lage bloedwaarden voor calcium;
- lage bloedwaarden voor fosfaat;
- hoog bloedsuiker;
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase;
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed;
- lage bloedwaarden voor kalium.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde bilirubinewaarden (lever-bloedtest).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket/de verpakking na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Alternatieve bewaring:

Wanneer nodig (bijvoorbeeld tijdens het reizen), mag een enkele Amsparity-injectieflacon bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 30°C) gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat de injectieflacon beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de injectieflacon binnen 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de injectieflacon voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de injectieflacon moet worden afgevoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag de arts of apotheker van uw kind wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is adalimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Amsparity bevat polysorbaat 80” en “Amsparity bevat natrium”).

Hoe ziet de Amsparity injectieflacon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in injectieflacons wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml oplosmiddel.

De Amsparity-injectieflacon is een glazen injectieflacon die een heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing van adalimumab bevat. Eén verpakking bevat 2 doosjes, die ieder 1 injectieflacon, 1 lege, steriele injectiespuit, 1 naald, 1 injectieflaconadapter en 2 alcoholdoekjes bevatten.

Dit middel kan verkrijgbaar zijn als een injectieflacon, als een voorgevulde spuit en/of als een voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
België

Of

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. S r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Instructies voor het voorbereiden en het geven van een Amsparity-injectie:

De volgende instructies leggen uit hoe een Amsparity-injectie gegeven moet worden. Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op.
Probeer dit middel **niet** bij uw kind te injecteren voordat u de Instructies Voor Gebruik heeft gelezen en begrepen. Als de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind besluit dat het mogelijk is voor u om thuis uw kind injecties met dit middel te geven, moet u een training krijgen om dit middel op de juiste manier voor te bereiden en te injecteren.

Het is ook belangrijk om te praten met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind om er zeker van te zijn dat u de doseringsinstructies van dit middel voor uw kind begrijpt. Om u te helpen herinneren wanneer u dit middel moet injecteren, kan u uw agenda van tevoren markeren. Neem contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind als u vragen heeft over de juiste manier om dit middel te injecteren.

Na een goede training kan de injectie door uzelf of door een andere persoon worden toegediend, bijvoorbeeld door een familielid of een vriend(in).

Wanneer de volgende stappen niet zoals beschreven worden uitgevoerd, kan dat tot contaminatie leiden waardoor uw kind een infectie kan krijgen.

Deze injectie mag niet met een ander geneesmiddel gemengd worden in dezelfde injectiespuit of injectieflacon.

1) Voorbereiding

- Zorg dat u precies weet hoeveel injectievloeistof voor de dosis nodig is. Als u de hoeveelheid niet weet, **STOP DAN NU** en neem contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind voor verdere instructie.

- U heeft een speciale container, zoals een afgesloten naaldencontainer of zoals de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind u heeft geïnstrueerd, nodig voor het afval. Plaats de container op uw werkoppervlak.

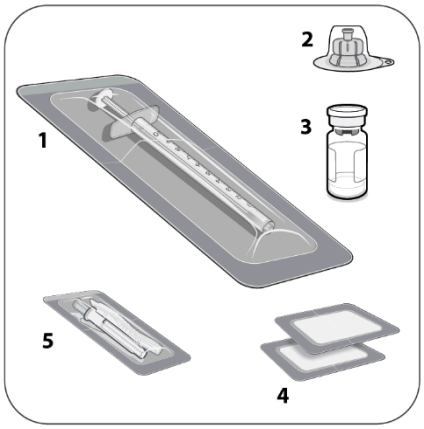
- Was uw handen grondig.

- Haal één doosje met daarin een injectiespuit, een injectieflaconadapter, een injectieflacon, twee alcoholdoekjes en een naald uit de verpakking. Als er een tweede doosje voor een volgende injectie in de verpakking zit, plaats dit dan direct terug in de koelkast.

- Bekijk de uiterste gebruiksdatum op het doosje dat zal worden gebruikt. **GEBRUIK GEEN ENKEL ONDERDEEL** als de datum op het doosje al verstreken is.

- Zet de volgende artikelen klaar op een schoon oppervlak, haal ze nog **NIET** uit hun individuele verpakking:

    - Eén injectiespuit van 1 ml(1)
    - Eén injectieflaconadapter (2)
    - Eén injectieflacon voor gebruik van Amsparity voor injectie bij kinderen (3)
    - Twee alcoholdoekjes (4)
    - Eén naald (5)



Dit middel is een vloeistof die helder en kleurloos tot zeer lichtbruin is en geen vlokken of deeltjes bevat. Gebruik het **NIET** als de vloeistof vlokken of deeltjes bevat.

2) Voorbereiden van de Amsparity-dosis voor injectie

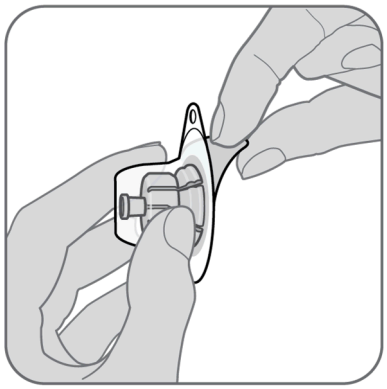
Algemene instructie: Gooi de gebruikte voorwerpen **NIET** weg totdat de injectie voltooid is.

- Bereid de naald voor door de verpakking aan de kant die het dichtst bij het gele naaldverbindingsstuk zit deels open te maken. Maak de verpakking net ver genoeg open om het gele naaldverbindingsstuk te ontbloten. Leg de verpakking met de heldere kant van de verpakking naar boven gericht neer.

- Verwijder de plastic dop van de injectieflacon zodat de bovenkant van de stop van de injectieflacon te zien is.

- Gebruik een van de alcoholdoekjes om de stop van de injectieflacon schoon te vegen. Raak de bovenkant van de injectieflacon **NIET** meer aan nadat deze met het alcoholdoekje is schoongeveegd.

- Haal het afdekfolie van de verpakking van de injectieflaconadapter af zonder de injectieflaconadapter uit de verpakking te halen.

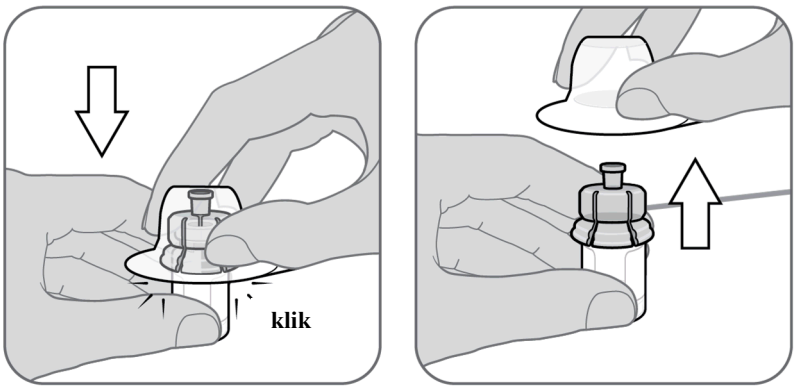


- Houd de injectieflacon met de stop van de injectieflacon naar boven gericht vast.

- Bevestig de injectieflaconadapter terwijl deze nog steeds in de heldere verpakking zit op de stop van de injectieflacon door deze naar beneden te drukken totdat de injectieflaconadapter op zijn plek schiet.

- Haal de verpakking van de injectieflaconadapter af wanneer u zeker bent dat de adapter aan de injectieflacon bevestigd is.

- Zet de injectieflacon met de injectieflaconadapter voorzichtig op het schone werkoppervlak. Wees voorzichtig dat deze niet omvalt. Raak de injectieflaconadapter **NIET** aan.



- Bereid de injectiespuit voor door de verpakking aan de kant van de witte zuiger gedeeltelijk open te maken.

- Maak de heldere verpakking net ver genoeg open zodat de witte zuiger ontbloot wordt, maar zonder de injectiespuit uit de verpakking te halen.

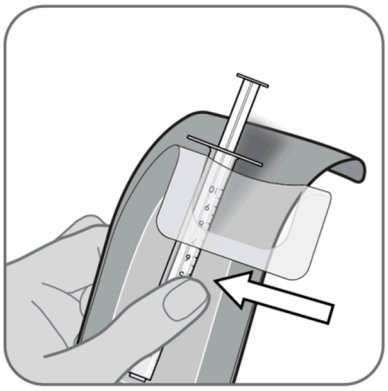
- Neem de verpakking met de injectiespuit vast en trek de witte zuiger er **LANGZAAM** uit tot 0,1 ml voorbij de voorgeschreven dosis (bijvoorbeeld, als de voorgeschreven dosis 0,5 ml is, trek de witte zuiger dan tot 0,6 ml). Trek **NOOIT** voorbij de 0,9 ml-positie, ongeacht de voorgeschreven dosis.

- U zult het volume in een latere stap op de voorgeschreven dosis afstellen.

- Trek de witte zuiger **NIET** volledig uit de injectiespuit.

LET OP:

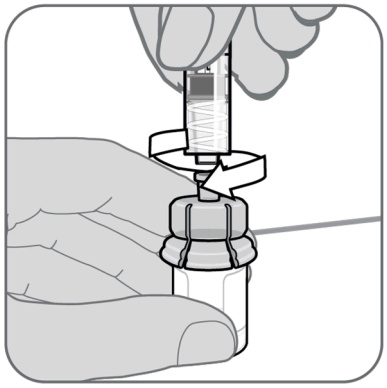
Als de witte zuiger volledig uit de injectiespuit is getrokken, gooi dan de injectiespuit weg en neem contact op met de leverancier van dit middel voor vervanging. Probeer **NIET** de witte zuiger er opnieuw in te stoppen.



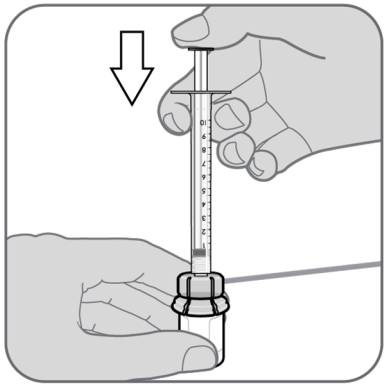
Dosis + 0,1 ml

- Gebruik de witte zuiger **NIET** om de injectiespuit uit de verpakking te halen. Houd de injectiespuit vast bij de plaats met de maatstreepjes erop en trek de injectiespuit uit zijn verpakking. Leg de injectiespuit in **GEEN** geval neer.

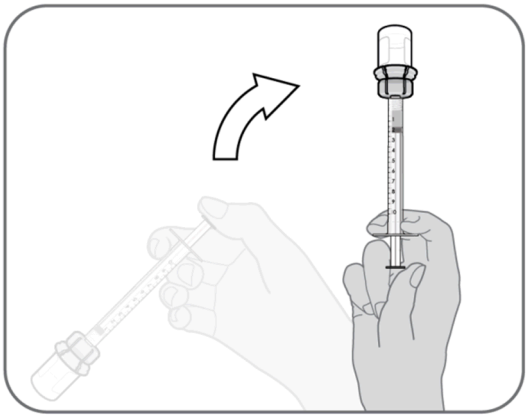
- Stop, terwijl u de injectieflaconadapter stevig vasthoudt, de voorkant van de injectiespuit in de injectieflaconadapter en draai de injectiespuit met één hand met de klok mee, totdat deze stevig vastzit. Draai hem **NIET** te strak aan.



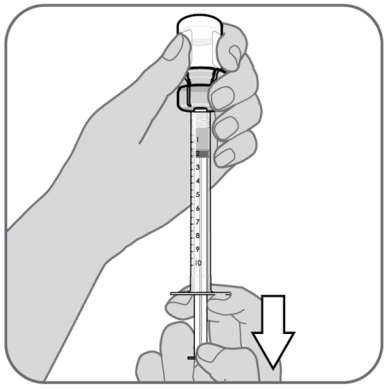
- Duw, terwijl u de injectieflacon vasthoudt, de witte zuiger helemaal naar beneden. Deze stap is belangrijk om de juiste dosis te krijgen.



- Houd de witte zuiger ingedrukt en keer de injectieflacon en injectiespuit op zijn kop.



- Trek de witte zuiger er **LANGZAAM** uit tot 0,1 ml voorbij de voorgeschreven dosis. Dit is van belang om de correcte dosis te krijgen. U zult het volume in stap 4, Dosisvoorbereiding, op de voorgeschreven dosis afstellen. Als de voorgeschreven dosis bijvoorbeeld 0,5 ml is, trek de witte zuiger dan tot 0,6 ml. U zult het vloeibare geneesmiddel uit de injectieflacon in de injectiespuit zien gaan.



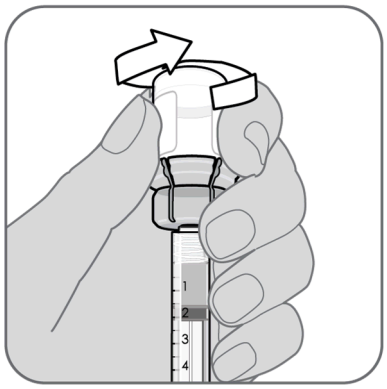
- Druk de witte zuiger helemaal terug in om het vloeibare geneesmiddel terug in de injectieflacon te duwen. Trek de witte zuiger nogmaals **LANGZAAM** uit tot 0,1 ml voorbij de voorgeschreven dosis. Dit is van belang om de juiste dosis te krijgen en om te voorkomen dat er luchtbellen of luchtruimtes in het vloeibare geneesmiddel komen. U zult het volume in stap 4, Dosisvoorbereiding, op de voorgeschreven dosis afstellen.

- Wanneer u nog achtergebleven luchtbellen of luchtruimtes in het vloeibare geneesmiddel in de injectiespuit ziet, kunt u deze handelingen tot 3 keer herhalen. Schud de injectiespuit **NIET**.

LET OP:

Als de witte zuiger volledig uit de injectiespuit is getrokken, gooi dan de injectiespuit weg en neem contact op met uw leverancier van dit middel voor vervanging. Probeer **NIET** de witte zuiger er opnieuw in te stoppen.

- Verwijder de injectieflaconadapter met de injectieflacon door de injectieflaconadapter met het ene hand los te draaien, terwijl u met de andere hand de injectiespuit rechtop bij de plaats met de maatstreepjes vasthoudt. Zorg ervoor dat de injectieflaconadapter op de injectieflacon blijft zitten. Raak de voorkant van de injectiespuit **NIET** aan.



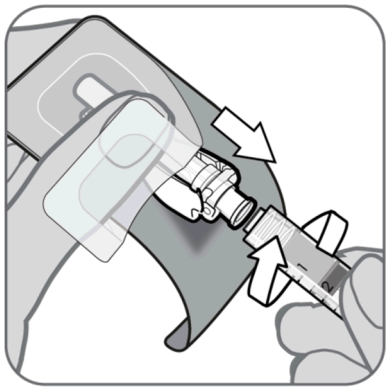
- Als er een grote luchtbel of luchtruimte in de buurt van de voorkant van de injectiespuit te zien is, duw dan **LANGZAAM** de witte zuiger in de injectiespuit totdat er vloeistof aan het voorste uiteinde van de injectiespuit begint te komen. Duw de witte zuiger **NIET** voorbij de dosispositie.

- Als de voorgeschreven dosis bijvoorbeeld 0,5 ml is, duw de witte zuiger dan **NIET** voorbij de 0,5 ml-positie.

- Controleer of de vloeistof die in de injectiespuit is overgebleven minstens het voorgeschreven dosisvolume is. Als het overgebleven volume minder dan het voorgeschreven dosisvolume is, gebruik de injectiespuit dan **NIET** en neem contact op met de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind.

- Pak met uw vrije hand de verpakte naald op met het gele injectiespuit-verbindingsstuk naar beneden gericht.

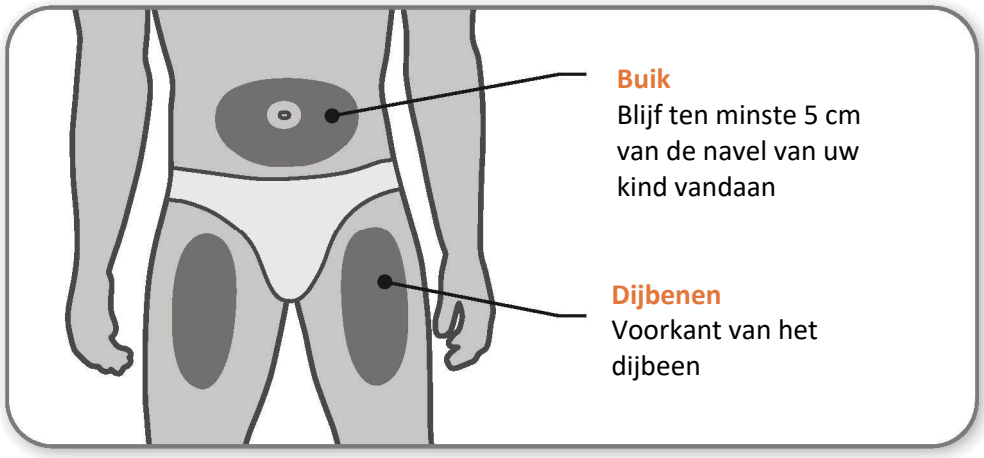
- Houd de injectiespuit rechtop, stop het voorste uiteinde van de injectiespuit in het gele injectiespuit-verbindingsstuk en draai de injectiespuit zoals aangegeven door de pijl in de tekening totdat deze stevig vastzit. De naald is nu verbonden met de injectiespuit.



- Trek de verpakking van de naald af, maar verwijder de doorzichtige huls **NIET** van de naald.
- Plaats de injectiespuit op uw schone werkoppervlak. Ga direct verder met de voorbereiding van de injectieplaats en de dosis.

3) Het kiezen en voorbereiden van de injectieplaats

- Kies een plaats op de dij of buik. Gebruik **NIET** dezelfde plaats die voor de vorige injectie werd gebruikt.
- De nieuwe injectie moet ten minste 3 cm van de laatste injectieplaats gegeven worden.

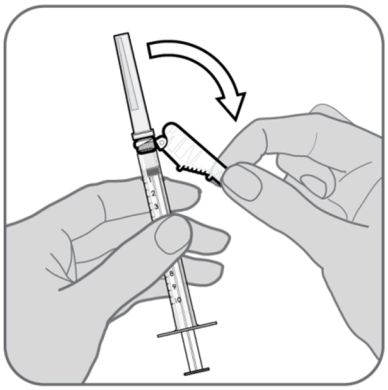


- Injecteer **NIET** in een gebied waar de huid rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont of hard is. Dit kan betekenen dat er een infectie is en daarom dient u contact op te nemen met de arts van uw kind.
    - Als uw kind psoriasis heeft, injecteer dan niet rechtstreeks in verheven, dikke, rode of schilferige huidplaques of laesies op de huid.
- Maak de injectieplaats met het andere alcoholdoekje schoon om de kans op infectie te verkleinen. Raak dit gebied **NIET** meer aan vóór de injectie.

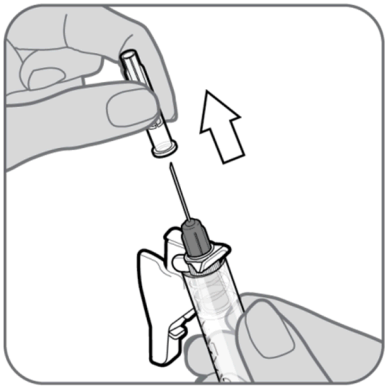
4) Dosisvoorbereiding

- Neem de injectiespuit vast met de naald naar boven gericht.

- Gebruik uw andere hand om de roze naaldbeschermer naar beneden richting de injectiespuit te doen.



- Verwijder de doorzichtige naaldhuls door deze met uw andere hand recht omhoog te trekken.

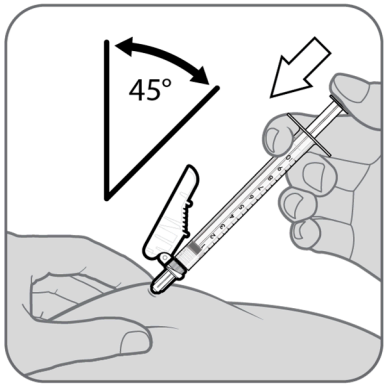


- De naald is schoon.
- Raak de naald **NIET** aan.
- Leg de injectiespuit in **GEEN** geval neer nadat de doorzichtige naaldhuls eraf is.
- Probeer **NIET** de doorzichtige naaldhuls terug op de naald te plaatsen.
- Houd de injectiespuit op ooghoogte met de naald naar boven gericht om de hoeveelheid duidelijk te kunnen zien. Wees voorzichtig dat de vloeibare medicatie niet in uw ogen spuit.
- Controleer nogmaals de voorgeschreven hoeveelheid geneesmiddel.
- Duw de witte zuiger zachtjes in de injectiespuit totdat de injectiespuit de voorgeschreven hoeveelheid vloeistof bevat. Een teveel aan vloeistof kan uit de naald komen terwijl de witte zuiger wordt geduwd. Veeg de naald of de injectiespuit **NIET** af.

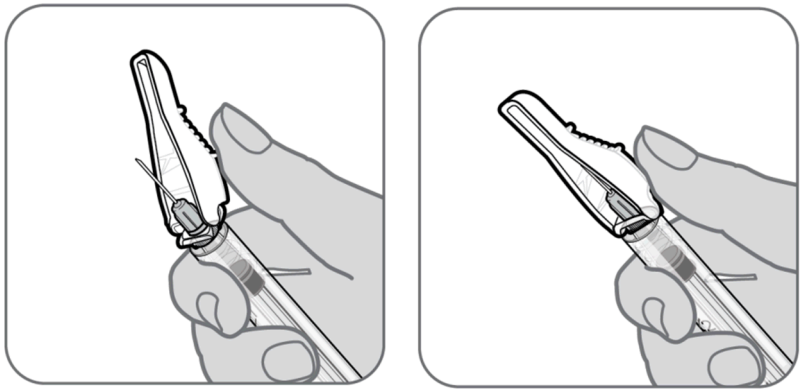
5) Dit middel injecteren

- Pak met uw vrije hand de schone huid voor de injectieplaats omhoog en houd stevig vast.
- Houd met de andere hand de injectiespuit in een hoek van 45 graden vast.
- Breng met een snelle, korte beweging de naald helemaal in de huid.
- Laat de huid in uw hand los.

- Druk de witte zuiger onder langzame en constante druk in om de vloeibare medicatie te injecteren tot de injectiespuit leeg is.
- Als de injectiespuit leeg is, verwijder dan de naald uit de huid, onder dezelfde hoek van 45 graden waarin deze in de huid was gebracht.
- Controleer of er helemaal geen geneesmiddel meer in de voorgevulde spuit zit.



- Draai de roze naaldbeschermer rustig omhoog over de naald, duw deze op zijn plaats en leg de injectiespuit met naald op het werkoppervlak. Plaats de doorzichtige naaldbeschermhuls **NIET** terug op de naald.



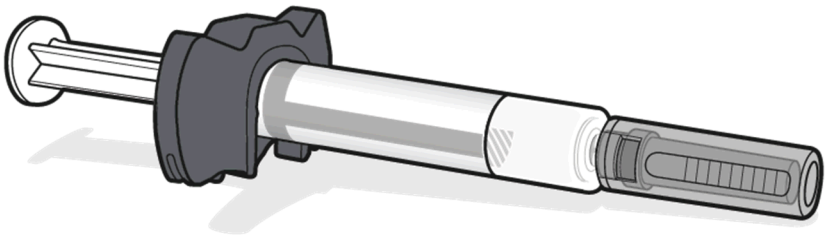
- Druk een stukje gaas gedurende 10 seconden zachtjes op de injectieplaats. Het kan een klein beetje bloeden. Wrijf **NIET** over de injectieplaats. Als u wilt, kunt u er een pleister op doen.

6) Het weggooien van de benodigdheden

- U heeft een speciale container, zoals een afgesloten naaldencontainer of zoals de arts, verpleegkundige of apotheker van uw kind u heeft geïnstrueerd, nodig voor het afval.
- Doe de injectiespuit met naald, injectieflacon en injectieflaconadapter in de speciale naaldencontainer. Stop deze voorwerpen NIET bij het gewone huishoudelijke afval.
- De injectiespuit, naald, injectieflacon en injectieflaconadapter mogen NOOIT worden hergebruikt.
- Bewaar de speciale naaldencontainer te allen tijde buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Gooi alle overige gebruikte voorwerpen weg met uw gewone huishoudelijke afval.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab



Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Amsparity krijgt en tijdens de behandeling met Amsparity. Houd deze patiëntenkaart bij u.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Amsparity bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat invloed uitoefent op het immuunsysteem (afweersysteem) van het lichaam.

Amsparity is bedoeld voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:
- Reumatoïde artritis,
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis,
- Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis,
- Spondylitis ankylopoetica,
- Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica,
- Artritis psoriatica,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa,
- Ziekte van Crohn,
- Colitis ulcerosa en
- niet-infectieuze uveïtis.

De werkzame stof in dit middel, adalimumab, is een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich binden aan een specifiek doeleiwit in het lichaam.

Het doeleiwit van adalimumab is een ander eiwit genaamd tumor necrose factor (TNFα), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de hierboven genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNFα, blokkeert dit middel de werking van TNFα en vermindert het de ontsteking in de genoemde ziekten.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van reumatoïde artritis bij volwassenen. Als u matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Dit middel kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaatbehandeling.

Dit middel kan de door de ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertragen en de fysieke functies verbeteren.

Dit middel wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is, kan dit middel alleen worden gegeven.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal voor het eerst tot uiting komt in de jeugd.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zullen patiënten dit middel krijgen om de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.

Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis

Juveniele enthesitis gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten en de aanhechtingsplaatsen van pezen aan de botten.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij kinderen en adolescenten van 6 jaar tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgen, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal men dit middel geven om de enthesitis gerelateerde artritis te behandelen.

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica zijn ontstekingsziektes van de wervelkolom.

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen om deze aandoeningen te behandelen. Als u spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen worden behandeld. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van artritis psoriatica bij volwassenen. Dit middel kan de door de ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertragen en de fysieke functies verbeteren.

Plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen

Plaque psoriasis is een huidaandoening met ontstekingen die rode, schilferige, korstige plekken op de huid veroorzaakt, die bedekt zijn met zilverachtige schubben. Plaque psoriasis kan ook een effect hebben op de nagels, waardoor deze afbrokkelen, dik worden en van het nagelbed loskomen, wat pijnlijk kan zijn. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam wat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Dit middel wordt ook gebruikt voor het behandelen van ernstige plaque psoriasis bij kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar bij wie op de huid aangebrachte geneesmiddelen en behandeling met UV-licht niet goed werkten of niet geschikt waren.

Hidradenitis suppurativa bij volwassenen en jongeren

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een langdurige, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De symptomen kunnen bestaan uit pijnlijke knobbels en abcessen waar pus uit kan komen. Er zijn bepaalde gebieden van de huid die het vaakst aangetast worden, zoals onder de borsten, de oksels, de binnenkant van de dijen, de liezen en de billen. Op de aangedane gebieden kunnen littekens ontstaan.

Dit middel wordt gebruikt om hidradenitis suppurativa te behandelen bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar. Dit middel kan het aantal knobbels en abcessen verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen.

De ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van de ziekte van Crohn bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar.

Als u de ziekte van Crohn heeft, zal u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van uw ziekte van Crohn te verminderen.

Colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u mogelijk eerst andere geneesmiddelen. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

Niet-infectieuze uveïtis bij volwassenen en kinderen

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog. Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel 'mouches volantes' genoemd). Dit middel werkt om deze ontsteking te verminderen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van
- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant van het oog treft.
- kinderen vanaf 2 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft een ernstige infectie, zoals actieve tuberculose, sepsis (bloedvergiftiging) of opportunistische infecties (ongebruikelijke infecties die in verband worden gebracht met een verzwakt immuunsysteem). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u symptomen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen (zie "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").

- U lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Het is belangrijk dat u en uw arts de merknaam en het partijnummer van uw medicatie noteren.

Allergische reacties

- Als u allergische reacties met symptomen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dit middel dan niet meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in één deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voordat u start met het gebruik van dit middel. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

- Door het gebruik van dit middel kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn als u problemen heeft met uw longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën, of andere opportunistische infecties (ongebruikelijke infectieuze organismen) en

sepsis (bloedvergiftiging). Deze infecties kunnen in zeldzame gevallen levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Uw arts kan u aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Tuberculose (TB)

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op klachten en symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met dit middel. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en screeningstests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst en een tuberculinetest). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op uw patiëntenkaart worden aangegeven.

- Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ooit tuberculose heeft gehad, of als u in het verleden in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad.

- Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met dit middel, zelfs wanneer u preventief bent behandeld tegen tuberculose.

- Wanneer u tijdens of na deze behandeling symptomen van tuberculose ontwikkelt (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

Reizen/terugkerende infectie

- Informeer uw arts als u in gebieden heeft gewoond of gereisd waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.

- Vertel het uw arts als u last heeft gehad van steeds terugkomende infecties of andere aandoeningen die het risico op infectie vergroten.

- U moet extra aandachtig zijn voor tekenen van een infectie wanneer u met dit middel behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u tekenen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Hepatitis B-virus

- Vertel het uw arts als u drager bent van het hepatitis B-virus (HBV), als u een actieve HBV-infectie heeft of als u denkt dat u risico loopt op infectie met HBV. Uw arts moet u testen op HBV. Adalimumab kan ervoor zorgen dat een HBV-infectie weer actief wordt bij mensen die drager zijn van het virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

Leeftijd van 65 jaar of ouder

- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u dit middel gebruikt. U en uw arts moeten extra aandachtig zijn voor verschijnselen van een infectie terwijl u met dit middel behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u symptomen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u dit middel gebruikt. Uw arts kan u aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Demyeliniserende aandoeningen

- Als u een demyeliniserende aandoening heeft of ontwikkelt (een ziekte die de isolerende lagen rondom de zenuwen aantast, zoals multipele sclerose) zal uw arts beslissen of u dit middel kan (blijven) gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Sommige vaccins kunnen levende, maar verzwakte vormen van ziekteveroorzakende bacteriën of virussen bevatten. De vaccins kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met dit middel. Vraag uw arts om advies, voordat u een vaccinatie krijgt. Het wordt aanbevolen dat kinderen indien mogelijk alle vaccinaties krijgen die ze volgens de geldende richtlijnen met betrekking tot vaccinaties zouden moeten krijgen, voordat gestart wordt met de Amsparity-behandeling. Wanneer u met dit middel wordt behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis die u tijdens uw zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer u tijdens uw zwangerschap dit middel heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met dit middel dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Als u nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die infecties bestrijden of helpen om een bloeding te stoppen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, u snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt of erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de behandeling te stoppen.

Kanker

- Er zijn een aantal zeer zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNFα-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een lymfoom en leukemie (kankers die het bloed en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als u dit middel gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met de geneesmiddelen azathioprine of mercaptopurine. Vertel het uw arts wanneer u azathioprine of mercaptopurine met dit middel gebruikt.

- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom-huidkanker gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Vertel het uw arts als tijdens of na de behandeling nieuwe delen van de huid beschadigd raken of als bestaande huidlaesies of reeds beschadigde delen van de huid van uiterlijk veranderen.

- Er zijn gevallen van kanker, andere dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, genaamd chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary

Disease (COPD)), die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNFα-blokker voor u geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met dit middel leiden tot een lupusachtig syndroom. Neem contact op met uw arts als zich symptomen voordoen zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit middel kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde ziektemodificerende antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met corticosteroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Gebruik dit middel niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra of abatacept bevatten omwille van een verhoogd risico op ernstige infectie. De combinatie van adalimumab en andere TNF-antagonisten met anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

U dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste behandeling met dit middel.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.

Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboorteafwijkingen bij moeders die tijdens de zwangerschap adalimumab hadden gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.

Dit middel kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Wanneer u tijdens uw zwangerschap dit middel gebruikt, kan uw baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u uw artsen en ander medisch personeel op de hoogte stelt van uw gebruik van dit middel tijdens uw zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?".

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (draaiduizeligheid) en stoornissen van het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van dit middel.

Amsparity bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde spuit van 0,8 ml met een enkelvoudige dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Amsparity bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts kan een andere sterkte van dit middel voorschrijven als u een andere dosis nodig heeft.

Dit middel wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).

Volwassenen met reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica en voor patiënten met artritis psoriatica is 40 mg adalimumab, als één dosis, om de twee weken.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u dit middel gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is voor u, kan dit middel alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw Amsparity-behandeling, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg adalimumab voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die tussen de 10 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken.

Volwassenen met psoriasis

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met psoriasis bestaat uit een startdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosering. U zult moeten doorgaan met de Amsparity-injecties zolang dat is aangegeven door uw arts. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met plaque psoriasis

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Volwassenen met hidradenitis suppurativa

Het gebruikelijke doseringsschema voor hidradenitis suppurativa is een startdosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later. Na nog twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosering van 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken, zoals voorgeschreven door uw arts. Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Jongeren met hidradenitis suppurativa vanaf 12 tot en met 17 jaar, die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week later. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Volwassenen met de ziekte van Crohn

Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is aanvankelijk 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf twee weken daarna. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts u een startdosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag voor twee opeenvolgende dagen) voorschrijven, gevolgd door 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met de ziekte van Crohn

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder wegen dan 40 kg

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg per week.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 40 kg of meer wegen

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.

Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Volwassenen met colitis ulcerosa

De gebruikelijke dosering van dit middel voor volwassenen met colitis ulcerosa is aanvankelijk 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag voor twee opeenvolgende dagen), vervolgens 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later en vervolgens 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met colitis ulcerosa

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Amsparity is 80 mg (als twee injecties met 40 mg op één dag) als aanvangsdosis, gevolgd door 40 mg (als één injectie met 40 mg) twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die 18 jaar worden terwijl ze 40 mg eenmaal per twee weken gebruiken, dienen door te gaan met de aan hen voorgeschreven dosering.

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die meer dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Amsparity is 160 mg (als vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) als aanvangsdosis, gevolgd door 80 mg (als twee injecties met 40 mg op één dag) twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 80 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die 18 jaar worden terwijl ze 80 mg eenmaal per twee weken gebruiken, dienen door te gaan met de aan hen voorgeschreven dosering.

Volwassenen met niet-infectieuze uveïtis

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met niet-infectieuze uveïtis is een aanvangsdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. U zult moeten doorgaan met de Amsparity-injecties zolang dat is aangegeven door uw arts.

Bij niet-infectieuze uveïtis kan het gebruik van corticosteroïden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden voortgezet worden naast het gebruik van dit middel. Dit middel kan ook alleen worden gebruikt.

Kinderen en jongeren met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die minder wegen dan 30 kg

De gebruikelijke dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat.

Uw arts kan ook een startdosis van 40 mg voorschrijven, die één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis kan worden toegediend.

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen

De gebruikelijke dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat.

Uw arts kan ook een startdosis van 80 mg voorschrijven, die één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis kan worden toegediend.

Hoe en waar dient u dit middel toe?

Dit middel wordt toegediend via een injectie onder de huid (door subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe u dit middel moet injecteren, de instructies voor gebruik, vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u dit middel per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan had gemoeten, neem dan contact op met uw arts of apotheker en vertel hem/haar dat u meer heeft toegediend dan nodig. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van dit middel moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren nadat met de behandeling is gestopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste injectie van dit middel.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- klachten en symptomen van infectie zoals koorts, misselijkheid, wondjes, gebitsproblemen, brandend gevoel bij het plassen, zich zwak of moe voelen of hoesten;
- symptomen van zenuwproblemen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- tekenen van huidkanker zoals een bult of open zweer die niet geneest;
- verschijnselen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die zijn waargenomen na behandeling met adalimumab:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk);
- infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten of sinussen, longontsteking);
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag;
- pijn in de spieren of gewrichten.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza);
- darm infecties (waaronder gastro-enteritis);
- huidinfecties (waaronder cellulitis en gordelroos);
- oorinfecties;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of gevoelloosheid;
- migraine;
- symptomen van zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking;
- ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaiduizeligheid (het gevoel dat de kamer draait);
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- hematoom (bloeduitstorting);
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;

- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- jeuk;
- jeukende huiduitslag;
- blauwe plekken;
- ontsteking van de huid (zoals eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- meer zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis;
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- oedeem (vochtophoping in het lichaam waardoor het getroffen weefsel opzwelt);
- koorts;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken vergroot;
- vertraagd herstel.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- opportunistische (ongebruikelijke) infecties (waaronder tuberculose en andere infecties) die voorkomen wanneer de weerstand tegen ziekte verlaagd is;
- infecties van het zenuwstelsel (waaronder virale meningitis);
- ooginfecties;
- bacteriële infecties;
- diverticulitis (ontsteking en infectie van de dikke darm);
- kanker, waaronder kanker die het lymfesysteem aantast (lymfoom) en melanoom (een vorm van huidkanker);
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van een aandoening die sarcoïdose wordt genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwschade);
- beroerte;
- dubbelzien;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag;
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken;
- hartaanval;
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvliezen);
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt;
- moeilijkheden met slikken;
- zwelling van het gezicht;
- galblaasontsteking, galstenen;
- leververvetting (ophoping van vet in levercellen);
- nachtzweten;

- litteken;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematodes (een aandoening van het afweersysteem met ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie;
- ontstekingen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast);
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipele sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals ontsteking van de oogzenuw en Guillain-Barré-syndroom, een aandoening die spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en het bovenlichaam kan veroorzaken;
- hartstilstand;
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long);
- darmperforatie (gat in de darmwand);
- hepatitis (leverontsteking);
- reactivatie van hepatitis B-infectie;
- auto-immuunhepatitis (ontsteking van de lever die wordt veroorzaakt door het eigen immuunsysteem van het lichaam);
- cutane vasculitis (ontsteking van bloedvaten in de huid);
- Stevens-Johnson-syndroom (levensgevaarlijke reactie met griepachtige symptomen en huiduitslag met blaarvorming);
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag);
- lupus-achtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame bloedkanker die vaak dodelijk is);
- merkelcelcarcinoom (een type huidkanker);
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
- leverfalen;
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte);
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek. Hieronder vallen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal rode bloedcellen;
- verhoogde hoeveelheid vetten in het bloed;
- verhoogde leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal bloedplaatjes;
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed;
- afwijkende bloedwaarden voor natrium;
- lage bloedwaarden voor calcium;
- lage bloedwaarden voor fosfaat;
- hoog bloedsuiker;
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase;
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed;
- lage bloedwaarden voor kalium.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde bilirubinewaarden (lever-bloedtest).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket/de blister/de verpakking na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Alternatieve bewaring:

Wanneer nodig (bijvoorbeeld als u op reis bent), mag een enkele Amsparity voorgevulde spuit bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 30°C) gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de spuit binnen 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de spuit voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de spuit moet worden afgevoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts of apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is adalimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Amsparity bevat polysorbaat 80” en “Amsparity bevat natrium”).

Hoe ziet de Amsparity voorgevulde spuit eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml oplosmiddel.

De Amsparity voorgevulde spuit is een glazen spuit die een heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing van adalimumab bevat. Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde spuiten voor gebruik door de patiënt en respectievelijk 2 (1 reserve), 2, 4 of 6 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Dit middel kan verkrijgbaar zijn als een injectieflacon, als een voorgevulde spuit en/of als een voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
België

Of

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Amsparity (adalimumab)

40 mg

Voorgevulde spuit met enkelvoudige dosis, voor subcutane injectie

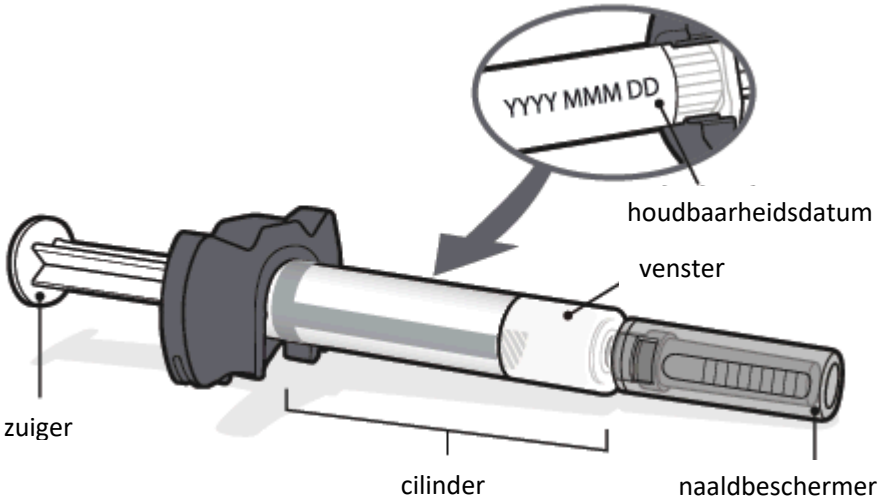
Bewaar deze bijsluiter. In deze instructies staat stap voor stap beschreven hoe u een injectie moet bereiden en toedienen.
Bewaar uw voorgevulde spuit Amsparity in de koelkast bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C.
Bewaar de voorgevulde spuit Amsparity tot gebruik in de originele doos ter bescherming tegen licht.
Wanneer nodig, bijvoorbeeld als u op reis bent, mag de voorgevulde spuit Amsparity bewaard worden bij kamertemperatuur tot maximaal 30°C gedurende maximaal 30 dagen.
Houd dit middel, de injectiebenodigdheden en alle andere geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.

Amsparity voor injectie wordt geleverd in een wegwerpbare voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik die één dosis van het geneesmiddel bevat.
Probeer dit middel **niet** zelf te injecteren voordat u de Instructies Voor Gebruik heeft gelezen en begrepen. Als uw arts, verpleegkundige of apotheker besluit dat het mogelijk is voor u of een mantelzorger om thuis injecties met dit middel te geven, moet u een training krijgen om dit middel op de juiste manier voor te bereiden en te injecteren.
Het is ook belangrijk om te praten met uw arts, verpleegkundige of apotheker om er zeker van te zijn dat u uw doseringsinstructies van dit middel begrijpt. Om u te helpen herinneren wanneer u dit middel moet injecteren, kan u uw agenda van tevoren markeren. Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u vragen heeft over de juiste manier om dit middel te injecteren.
Na een goede training kan Amsparity voor injectie worden toegediend door de patiënt zelf of door een mantelzorger.

1. Benodigdheden

- Voor elke injectie van dit middel heeft u het volgende nodig: Een schoon, vlak oppervlak om de benodigdheden op te leggen.
  - 1 voorgevulde spuit Amsparity in een tray, in de doos
  - 1 alcoholdoekje, in de doos
  - 1 watje of gaasje (niet meegeleverd in de Amsparity-doos)
  - Een geschikte container voor scherpe voorwerpen (niet meegeleverd in de Amsparity-doos).

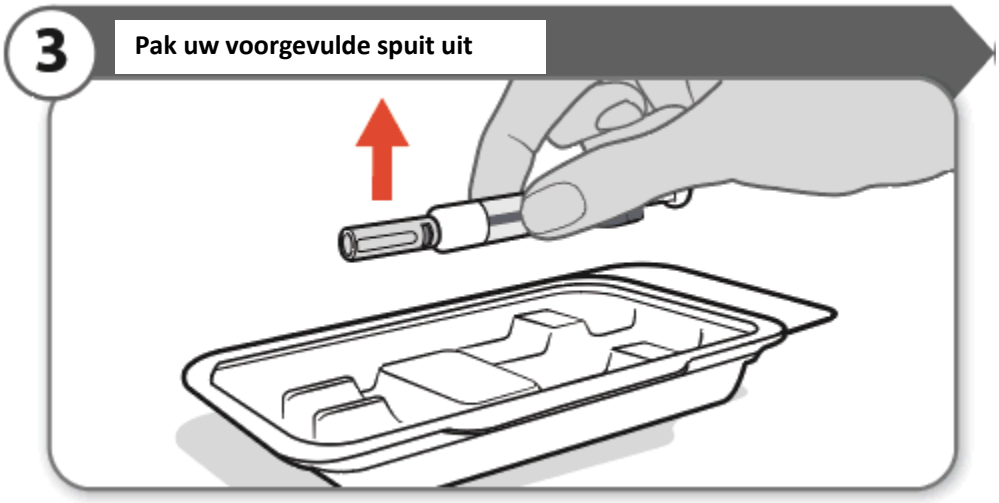
  Belangrijk: Als u vragen heeft over uw voorgevulde spuit Amsparity of medicatie, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.



2. Voorbereiding

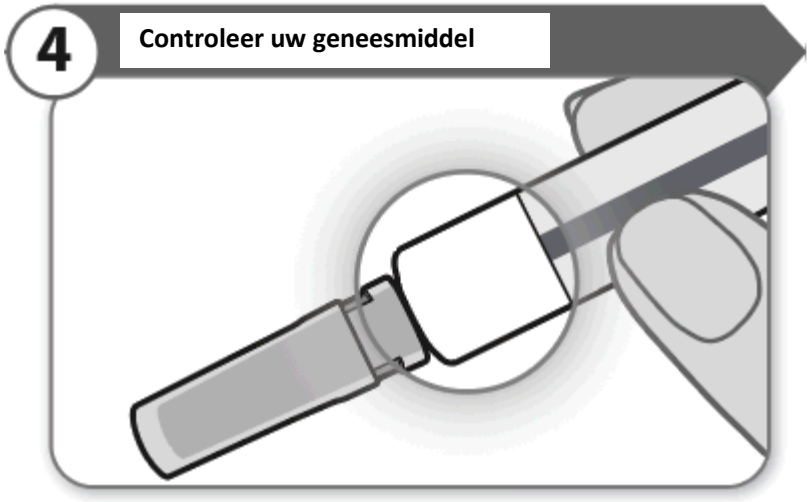
- Haal de doos met Amsparity uit de koelkast.
- Open de doos en haal de tray met uw voorgevulde spuit uit de doos.
- Controleer de doos en de tray; **niet** gebruiken als:
  - de houdbaarheidsdatum is verstreken
  - de spuit bevroren is of is geweest
  - de spuit is gevallen, ook al lijkt er geen beschadiging te zijn
  - de spuit langer dan 30 dagen buiten de koelkast is geweest
  - de spuit beschadigd lijkt
  - de zegels op een nieuwe doos verbroken zijn.
- Als één van bovenstaande optreedt, gooi uw voorgevulde spuit dan weg op dezelfde manier als voor een gebruikte spuit. U zal een nieuwe voorgevulde spuit nodig hebben om uzelf te injecteren.
- Was uw handen met water en zeep en droog ze helemaal af.

Als u vragen heeft over het geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

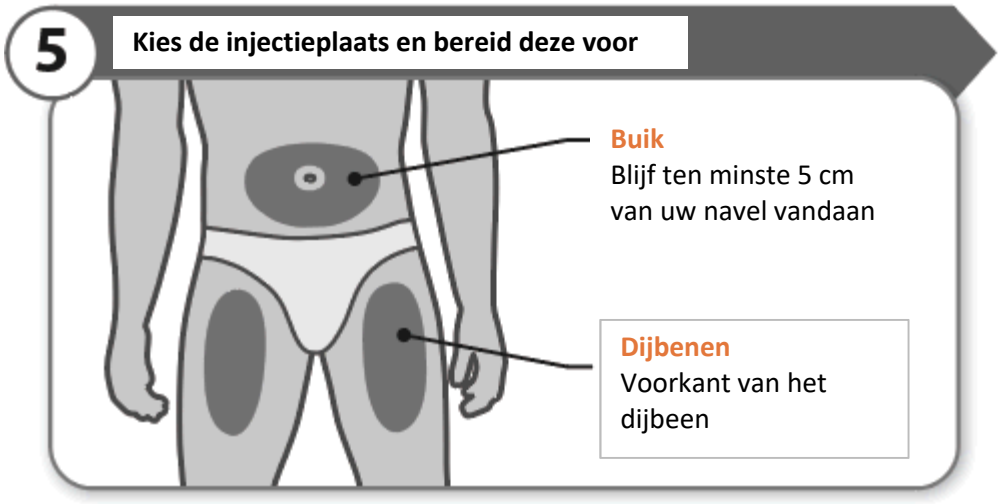


- Trek het papier van de tray af.
- Haal 1 voorgevulde spuit uit de tray en zet de originele doos met eventuele ongebruikte spuiten terug in de koelkast.

- Gebruik uw spuit **niet** als deze beschadigd lijkt.
- De voorgevulde spuit kan meteen nadat het uit de koelkast gehaald wordt worden gebruikt.
- Het kan zijn dat het gebruik van de voorgevulde spuit bij kamertemperatuur prikken of ongemakken vermindert. Laat uw voorgevulde spuit vóór de injectie gedurende 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen, uit de buurt van direct zonlicht.
- Haal de naaldbeschermer **niet** van de voorgevulde spuit totdat u klaar bent om te injecteren. **Houd de voorgevulde spuit altijd vast bij de cilinder van de spuit om schade te voorkomen.**

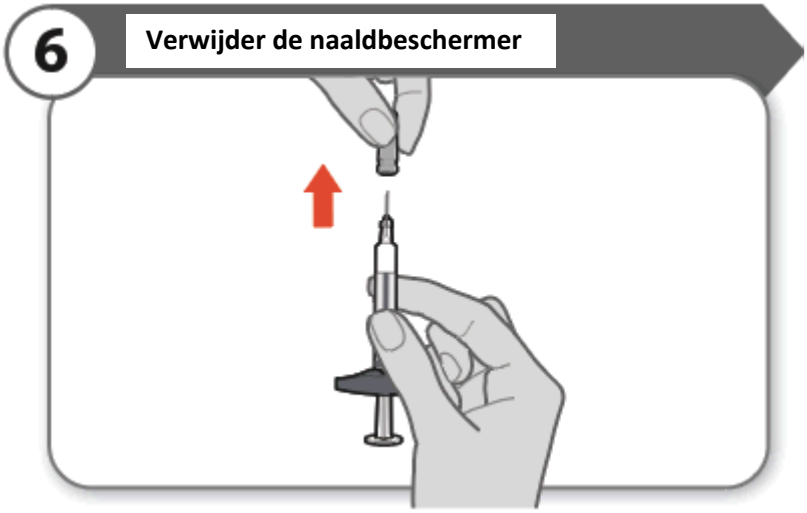


- Kijk goed naar uw geneesmiddel in het venster.
- Beweeg uw spuit voorzichtig schuin naar voren en naar achteren zodat u het geneesmiddel kan controleren.
- Schud uw voorgevulde spuit **niet**. Schudden kan uw geneesmiddel beschadigen.
- Controleer of het geneesmiddel in de voorgevulde spuit helder en kleurloos tot zeer lichtbruin is en geen vlokken of deeltjes bevat. De aanwezigheid van één of meer luchtbelletjes in het venster is normaal. Probeer de luchtbelletjes **niet** te verwijderen.
  Als u vragen heeft over het geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

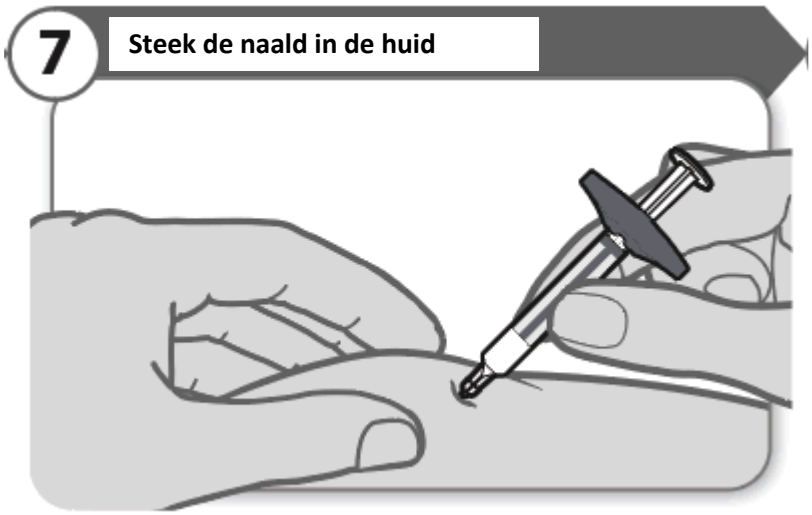


- Kies iedere keer dat u zichzelf gaat injecteren een andere plek uit.
- Injecteer **niet** in benige gebieden of gebieden op uw huid die blauwe plekken bevatten, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard zijn. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striemen.
  - Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** rechtstreeks in verheven, dikke, rode of schilferige huidplaques of laesies op uw huid.

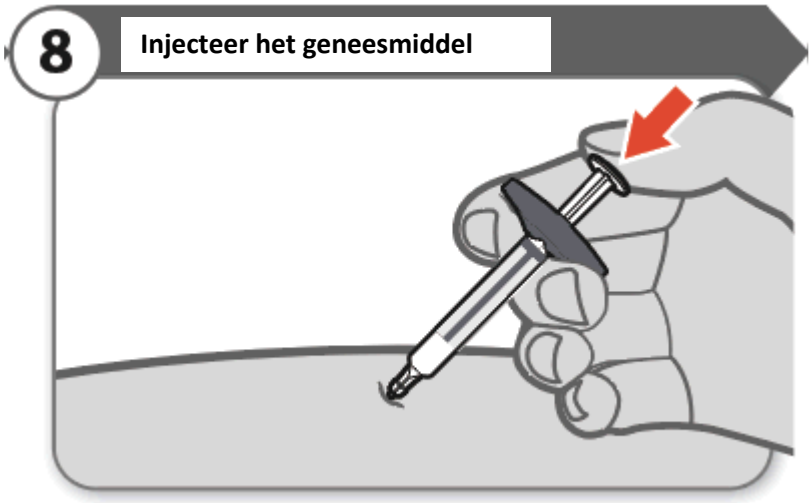
- Injecteer **niet** door kleding heen.
- Veeg de injectieplaats schoon met het alcoholdoekje.
- Laat de injectieplaats drogen.



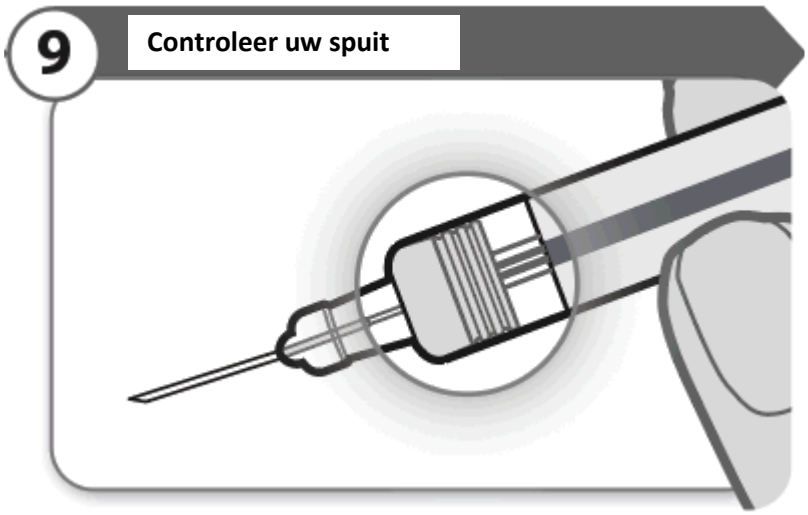
- Houd de voorgevulde spuit vast bij de cilinder. Als u klaar bent om te injecteren trekt u de naaldbeschermer voorzichtig van de naald af in een rechte beweging en weg van uw lichaam.
- Het is normaal dat er enkele druppels geneesmiddel zichtbaar zijn rond de top van de naald als u de naaldbeschermer verwijdert.
- Gooi de naaldbeschermer weg in een container voor scherpe voorwerpen.
  NB: Wees voorzichtig bij het hanteren van uw voorgevulde spuit om te voorkomen dat u zich per ongeluk aan de naald prikt.



- Neem voorzichtig een huidplooi op de gereinigde injectieplaats.
- Steek de naald in zijn volle lengte in de huid, onder een hoek van 45 graden, zoals op de afbeelding wordt getoond.
- Als de naald is ingebracht, laat u de huidplooi los.
  Belangrijk: Steek de naald **niet** opnieuw in uw huid. Als de naald reeds in de huid werd gebracht en u verandert van gedachte over de injectieplaats dan dient u de voorgevulde spuit te vervangen.

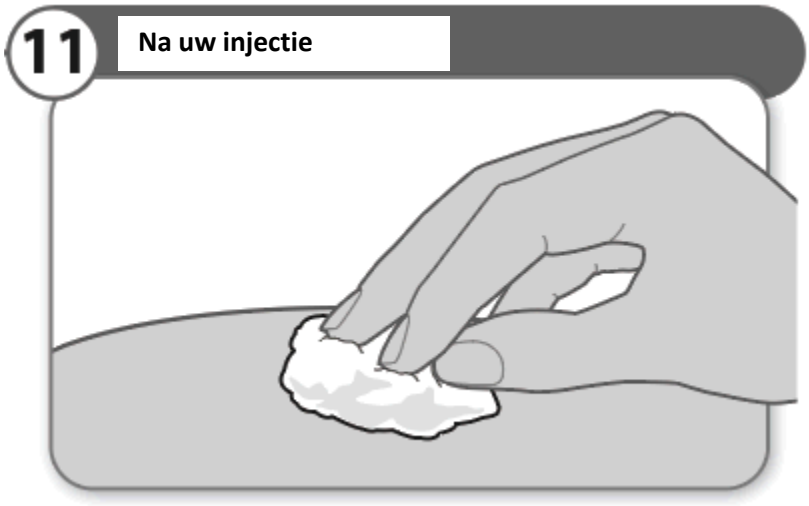


- Duw de zuiger onder langzame en constante druk helemaal naar beneden tot de cilinder leeg is. Het neemt normaalgezien 2 tot 5 seconden in beslag om de dosis toe te dienen.
  NB: Het is raadzaam uw voorgevulde spuit nog 5 seconden in de huid te laten nadat de zuiger helemaal naar beneden is gedrukt.
- Trek de naald uit de huid onder dezelfde hoek als hij erin is gestoken.



- Controleer of er helemaal geen geneesmiddel meer in uw voorgevulde spuit zit.
- **Steek de naald nooit opnieuw in de huid.**
- **Zet de naaldbeschermer nooit opnieuw op de naald.**
  NB: Als de grijze stopper zich niet in de getoonde positie bevindt, heeft u mogelijk niet al uw geneesmiddel geïnjecteerd. Neem direct contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

- Gooi de gebruikte spuit direct weg zoals aangegeven door uw arts, verpleegkundige of apotheker en in overeenstemming met de lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.

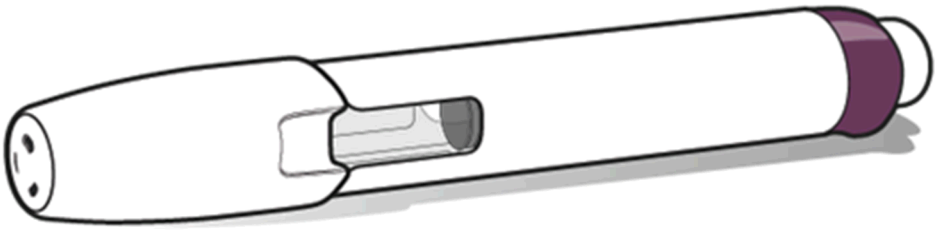


- Controleer uw injectieplaats goed. Als u wat bloed ziet, duw dan een paar seconden met een schoon watje of gaasje licht op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.
  NB: Bewaar ongebruikte injectiespuiten in de koelkast in de originele doos.

Bekijk de
Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
adalimumab



Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een patiëntenkaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Amsparity krijgt en tijdens de behandeling met Amsparity. Houd deze patiëntenkaart bij u.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amsparity en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Amsparity bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat invloed uitoefent op het immuunsysteem (afweersysteem) van het lichaam.

Amsparity is bedoeld voor de behandeling van de volgende ontstekingsziekten:
- Reumatoïde artritis,
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis,
- Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis,
- Spondylitis ankylopoetica,
- Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica,
- Artritis psoriatica,
- Psoriasis,
- Hidradenitis suppurativa,
- Ziekte van Crohn,
- Colitis ulcerosa en
- niet-infectieuze uveïtis.

De werkzame stof in dit middel, adalimumab, is een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich binden aan een specifiek doeleiwit in het lichaam.

Het doeleiwit van adalimumab is een ander eiwit genaamd tumor necrose factor (TNFα), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de hierboven genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNFα, blokkeert dit middel de werking van TNFα en vermindert het de ontsteking in de genoemde ziekten.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van reumatoïde artritis bij volwassenen. Als u matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Dit middel kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaatbehandeling.

Dit middel kan de door de ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertragen en de fysieke functies verbeteren.

Dit middel wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is, kan dit middel alleen worden gegeven.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal voor het eerst tot uiting komt in de jeugd.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en adolescenten van 2 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zullen patiënten dit middel krijgen om de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.

Juveniele enthesitis-gerelateerde artritis

Juveniele enthesitis gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten en de aanhechtingsplaatsen van pezen aan de botten.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij kinderen en adolescenten van 6 jaar tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere ziektemodificerende geneesmiddelen krijgen, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal men dit middel geven om de enthesitis gerelateerde artritis te behandelen.

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica zijn ontstekingsziektes van de wervelkolom.

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen om deze aandoeningen te behandelen. Als u spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen worden behandeld. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van artritis psoriatica bij volwassenen. Dit middel kan de door de ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten vertragen en de fysieke functies verbeteren.

Plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen

Plaque psoriasis is een huidaandoening met ontstekingen die rode, schilferige, korstige plekken op de huid veroorzaakt, die bedekt zijn met zilverachtige schubben. Plaque psoriasis kan ook een effect hebben op de nagels, waardoor deze afbrokkelen, dik worden en van het nagelbed loskomen, wat pijnlijk kan zijn. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam wat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. Dit middel wordt ook gebruikt voor het behandelen van ernstige plaque psoriasis bij kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar bij wie op de huid aangebrachte geneesmiddelen en behandeling met UV-licht niet goed werkten of niet geschikt waren.

Hidradenitis suppurativa bij volwassenen en jongeren

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een langdurige, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De symptomen kunnen bestaan uit pijnlijke knobbels en abcessen waar pus uit kan komen. Er zijn bepaalde gebieden van de huid die het vaakst aangetast worden, zoals onder de borsten, de oksels, de binnenkant van de dijen, de liezen en de billen. Op de aangedane gebieden kunnen littekens ontstaan.

Dit middel wordt gebruikt om hidradenitis suppurativa te behandelen bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar. Dit middel kan het aantal knobbels en abcessen verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen.

De ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van de darm.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van de ziekte van Crohn bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar.

Als u de ziekte van Crohn heeft, zal u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van uw ziekte van Crohn te verminderen.

Colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm.

Dit middel wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u mogelijk eerst andere geneesmiddelen. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

Niet-infectieuze uveïtis bij volwassenen en kinderen

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog. Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in

het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel ‘mouches volantes’ genoemd). Dit middel werkt om deze ontsteking te verminderen.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van
- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant van het oog treft.
- kinderen vanaf 2 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal u dit middel krijgen om de klachten en symptomen van de ziekte te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft een ernstige infectie, zoals actieve tuberculose, sepsis (bloedvergiftiging) of opportunistische infecties (ongebruikelijke infecties die in verband worden gebracht met een verzwakt immuunsysteem). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u symptomen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

- U lijdt aan matig tot ernstig hartfalen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel? ”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Het is belangrijk dat u en uw arts de merknaam en het partijnummer van uw medicatie noteren.

<u>Allergische reacties</u>

- Als u allergische reacties met symptomen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dit middel dan niet meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

<u>Infecties</u>

- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in één deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voordat u start met het gebruik van dit middel. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

- Door het gebruik van dit middel kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn als u problemen heeft met uw longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën, of andere opportunistische infecties (ongebruikelijke infectieuze organismen) en sepsis (bloedvergiftiging). Deze infecties kunnen in zeldzame gevallen levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Uw arts kan u aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Tuberculose (TB)

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op klachten en symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met dit middel. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en screeningstests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst en een tuberculinetest). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op uw patiëntenkaart worden aangegeven.

- Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ooit tuberculose heeft gehad, of als u in het verleden in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad.

- Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met dit middel, zelfs wanneer u preventief bent behandeld tegen tuberculose.

- Wanneer u tijdens of na deze behandeling symptomen van tuberculose ontwikkelt (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

Reizen/terugkerende infecties

- Informeer uw arts als u in gebieden heeft gewoond of gereisd waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.

- Vertel het uw arts als u last heeft gehad van steeds terugkomende infecties of andere aandoeningen die het risico op infectie vergroten.

- U moet extra aandachtig zijn voor tekenen van een infectie wanneer u met dit middel behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u tekenen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Hepatitis B-virus

- Vertel het uw arts als u drager bent van het hepatitis B-virus (HBV), als u een actieve HBV-infectie heeft of als u denkt dat u risico loopt op infectie met HBV. Uw arts moet u testen op HBV. Adalimumab kan ervoor zorgen dat een HBV-infectie weer actief wordt bij mensen die drager zijn van het virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

Leeftijd van 65 jaar of ouder

- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u dit middel gebruikt. U en uw arts moeten extra aandachtig zijn voor verschijnselen van een infectie terwijl u met dit middel behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u symptomen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u dit middel gebruikt. Uw arts kan u aanraden tijdelijk te stoppen met dit middel.

Demyeliniserende aandoeningen

- Als u een demyeliniserende aandoening heeft of ontwikkelt (een ziekte die de isolerende lagen rondom de zenuwen aantast, zoals multipele sclerose) zal uw arts beslissen of u dit middel kan

(blijven) gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Sommige vaccins kunnen levende, maar verzwakte vormen van ziekteveroorzakende bacteriën of virussen bevatten. De vaccins kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de behandeling met dit middel. Vraag uw arts om advies, voordat u een vaccinatie krijgt. Het wordt aanbevolen dat kinderen indien mogelijk alle vaccinaties krijgen die ze volgens de geldende richtlijnen met betrekking tot vaccinaties zouden moeten krijgen, voordat gestart wordt met de Amsparity-behandeling. Wanneer u met dit middel wordt behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis die u tijdens uw zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer u tijdens uw zwangerschap dit middel heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met dit middel dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Als u nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die infecties bestrijden of helpen om een bloeding te stoppen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, u snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt of erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de behandeling te stoppen.

Kanker

- Er zijn een aantal zeer zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNFα-blokkers gebruikten. Mensen met een ernstige vorm van reumatoïde artritis die de ziekte al langere tijd hebben zouden een hoger dan gemiddeld risico kunnen lopen om een lymfoom en leukemie (kankers die het bloed en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als u dit middel gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met de geneesmiddelen azathioprine of mercaptopurine. Vertel het uw arts wanneer u azathioprine of mercaptopurine met dit middel gebruikt.

- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom-huidkanker gemeld bij patiënten die adalimumab gebruiken. Vertel het uw arts als tijdens of na de behandeling nieuwe delen van de huid beschadigd raken of als bestaande huidlaesies of reeds beschadigde delen van de huid van uiterlijk veranderen.

- Er zijn gevallen van kanker, andere dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, genaamd chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)), die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNFα-blokker voor u geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met dit middel leiden tot een lupusachtig syndroom. Neem contact op met uw arts als zich symptomen voordoen zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Amsparity nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dit middel kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde ziektemodificerende antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Gebruik dit middel niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra of abatacept bevatten omwille van een verhoogd risico op ernstige infectie. De combinatie van adalimumab en andere TNF-antagonisten met anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

U dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste behandeling met dit middel.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.

Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboorteafwijkingen bij moeders die tijdens de zwangerschap adalimumab hadden gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.

Dit middel kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Wanneer u tijdens uw zwangerschap dit middel gebruikt, kan uw baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u uw artsen en ander medisch personeel op de hoogte stelt van uw gebruik van dit middel tijdens uw zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?".

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan geringe invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (draaiduizeligheid) en stoornissen van het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van dit middel.

Amsparity bevat polysorbaat 80

Dit middel bevat 0,16 mg polysorbaat 80 in elke voorgevulde pen van 0,8 ml met een enkelvoudige dosis, wat overeenkomt met 0,2 mg/ml polysorbaat 80. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. heeft uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Amsparity bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts kan een andere sterkte van dit middel voorschrijven als u een andere dosis nodig heeft.

Dit middel wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik).

Volwassenen met reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica en voor patiënten met artritis psoriatica is 40 mg adalimumab, als één dosis, om de twee weken.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u dit middel gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is voor u, kan dit middel alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw Amsparity-behandeling, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg adalimumab voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die tussen de 10 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken.

Volwassenen met psoriasis

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met psoriasis bestaat uit een startdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosering. U zult moeten doorgaan met de Amsparity-injecties zolang dat is aangegeven door uw arts. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met plaque psoriasis

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die tussen de 15 kg en 30 kg wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Volwassenen met hidradenitis suppurativa

Het gebruikelijke doseringsschema voor hidradenitis suppurativa is een startdosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later. Na nog twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosering van 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken, zoals voorgeschreven door uw arts. Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Jongeren met hidradenitis suppurativa vanaf 12 tot en met 17 jaar, die 30 kg of meer wegen

De aanbevolen dosis van dit middel is een startdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week later. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Volwassenen met de ziekte van Crohn

Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is aanvankelijk 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf twee weken daarna. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts u een startdosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag voor twee opeenvolgende dagen) voorschrijven, gevolgd door 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met de ziekte van Crohn

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder wegen dan 40 kg

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg per week.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 40 kg of meer wegen

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag

op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.

Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Volwassenen met colitis ulcerosa

De gebruikelijke dosering Amsparity voor volwassenen met colitis ulcerosa is aanvankelijk 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag voor twee opeenvolgende dagen), vervolgens 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later en vervolgens 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet goed genoeg werkt, kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met colitis ulcerosa

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Amsparity is 80 mg (als twee injecties met 40 mg op één dag) als aanvangsdosis, gevolgd door 40 mg (als één injectie met 40 mg) twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die 18 jaar worden terwijl ze 40 mg eenmaal per twee weken gebruiken, dienen door te gaan met de aan hen voorgeschreven dosering.

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die meer dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Amsparity is 160 mg (als vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) als aanvangsdosis, gevolgd door 80 mg (als twee injecties met 40 mg op één dag) twee weken later. Daarna is de gebruikelijke dosering 80 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die 18 jaar worden terwijl ze 80 mg eenmaal per twee weken gebruiken, dienen door te gaan met de aan hen voorgeschreven dosering.

Volwassenen met niet-infectieuze uveïtis

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met niet-infectieuze uveïtis is een aanvangsdosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. U zult moeten doorgaan met de Amsparity-injecties zolang dat is aangegeven door uw arts.

Bij niet-infectieuze uveïtis kan het gebruik van corticosteroïden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden voortgezet worden naast het gebruik van dit middel. Dit middel kan ook alleen worden gebruikt.

Kinderen en jongeren met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die minder wegen dan 30 kg

De gebruikelijke dosis van dit middel is 20 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat.

Uw arts kan ook een startdosis van 40 mg voorschrijven, die één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis kan worden toegediend.

Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen

De gebruikelijke dosis van dit middel is 40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat.

Uw arts kan ook een startdosis van 80 mg voorschrijven, die één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis kan worden toegediend.

Hoe en waar dient u dit middel toe?

Dit middel wordt toegediend via een injectie onder de huid (door subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe u dit middel moet injecteren, de instructies voor gebruik, vindt u aan het einde van deze bijsluiter.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u dit middel per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan had gemoeten, neem dan contact op met uw arts of apotheker en vertel hem/haar dat u meer toegediend heeft dan nodig. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van dit middel moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren nadat met de behandeling is gestopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste injectie met dit middel.

Roep onmiddellijk medische hulp in als u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- ernstige uitslag, netelroos of andere tekenen van een allergische reactie;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij inspanning of na het gaan liggen, of het opzwellen van de voeten.

Vertel het uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen opmerkt:

- klachten en symptomen van infectie zoals koorts, misselijkheid, wondjes, gebitsproblemen, brandend gevoel bij het plassen, zich zwak of moe voelen of hoesten;
- symptomen van zenuwproblemen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- tekenen van huidkanker zoals een bult of open zweer die niet geneest;

- verschijnselen en symptomen die zouden kunnen wijzen op een afwijkend bloedbeeld zoals aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen en bleekheid.

De hierboven beschreven symptomen kunnen aanwijzingen zijn voor de hieronder aangegeven bijwerkingen die zijn waargenomen na behandeling met adalimumab:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk);
- infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten of sinussen, longontsteking);
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag;
- pijn in de spieren of gewrichten.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza);
- darm infecties (waaronder gastro-enteritis);
- huidinfecties (waaronder cellulitis en gordelroos);
- oorinfecties;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of gevoelloosheid;
- migraine;
- symptomen van zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking;
- ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaiduizeligheid (het gevoel dat de kamer draait);
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- hematoom (bloeduitstorting);
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- jeuk;

- jeukende huiduitslag;
- blauwe plekken;
- ontsteking van de huid (zoals eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- meer zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis;
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- oedeem (vochtophoping in het lichaam waardoor het getroffen weefsel opzwelt);
- koorts;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken vergroot;
- vertraagd herstel.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- opportunistische (ongebruikelijke) infecties (waaronder tuberculose en andere infecties die voorkomen wanneer de weerstand tegen ziekte verlaagd is);
- infecties van het zenuwstelsel (waaronder virale meningitis);
- ooginfecties;
- bacteriële infecties;
- diverticulitis (ontsteking en infectie van de dikke darm);
- kanker, waaronder kanker die het lymfesysteem aantast (lymfoom) en melanoom (een vorm van huidkanker);
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren kunnen aantasten (meestal in de vorm van een aandoening die sarcoïdose wordt genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwschade);
- beroerte;
- dubbelzien;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag;
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken;
- hartaanval;
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvliezen);
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt;
- moeilijkheden met slikken;
- zwelling van het gezicht;
- galblaasontsteking, galstenen;
- leververvetting (ophoping van vet in levercellen);
- nachtzweten;
- litteken;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematodes (een aandoening van het afweersysteem met ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;

- impotentie;
- ontstekingen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast);
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipele sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals ontsteking van de oogzenuw en Guillain-Barré-syndroom, een aandoening die spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en het bovenlichaam kan veroorzaken);
- hartstilstand;
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long);
- darmperforatie (gat in de darmwand);
- hepatitis (leverontsteking);
- reactivatie van hepatitis B-infectie;
- auto-immuunhepatitis (ontsteking van de lever die wordt veroorzaakt door het eigen immuunsysteem van het lichaam);
- cutane vasculitis (ontsteking van bloedvaten in de huid);
- Stevens-Johnson-syndroom (levensgevaarlijke reactie met griepachtige symptomen en huiduitslag met blaarvorming);
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag);
- lupus-achtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame bloedkanker die vaak dodelijk is);
- merkelcelcarcinoom (een type huidkanker);
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade.
- leverfalen;
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte);
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek. Hieronder vallen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal rode bloedcellen;
- verhoogde hoeveelheid vetten in het bloed;
- verhoogde leverenzymen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- verhoogd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal bloedplaatjes;
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed;
- afwijkende bloedwaarden voor natrium;
- lage bloedwaarden voor calcium;

- lage bloedwaarden voor fosfaat;
- hoog bloedsuiker;
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase;
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed;
- lage bloedwaarden voor kalium.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde bilirubinewaarden (lever-bloedtest).

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket/de verpakking na EXP.

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Alternatieve bewaring:

Wanneer nodig (bijvoorbeeld als u op reis bent), mag een enkele Amsparity voorgevulde pen bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 30°C) gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat de pen beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de pen binnen 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de pen voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de pen moet worden afgevoerd.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts of apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is adalimumab.

De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloride-monohydraat, sucrose, dinatriumedetaat-dihydraat, L-methionine, polysorbaat 80 en water voor injecties (zie rubriek 2 “Amsparity bevat polysorbaat 80” en “Amsparity bevat natrium”).

Hoe ziet de Amsparity voorgevulde pen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Amsparity 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml oplosmiddel.

De Amsparity voorgevulde pen bevat een heldere, kleurloze tot zeer lichtbruine oplossing van adalimumab.

Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde pennen voor gebruik door de patiënt en respectievelijk 2 (1 reserve), 2, 4 of 6 alcoholdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Dit middel kan verkrijgbaar zijn als een injectieflacon, als een voorgevulde spuit en/of als een voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
België

Of

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs-Sint-Amands
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká Republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 201 100

Κύπρος
PFIZER ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36 1 488 3700

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел: +359 2 970 4333

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 67 85 800

España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Tel: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel. +371 67035775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer România S.R.L
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská Republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
Amsparity (adalimumab)
Voorgevulde pen met enkelvoudige dosis
40 mg
voor subcutane injectie

Bewaar deze bijsluiter. In deze instructies staat stap voor stap beschreven hoe u een injectie moet bereiden en toedienen.
Bewaar uw voorgevulde pen Amsparity in de koelkast bij een temperatuur tussen 2°C en 8°C.
Bewaar de voorgevulde pen Amsparity tot gebruik in de originele doos ter bescherming tegen licht.
Wanneer nodig, bijvoorbeeld als u op reis bent, mag de voorgevulde pen Amsparity bewaard worden bij kamertemperatuur tot maximaal 30°C gedurende maximaal 30 dagen.
Houd dit middel, de injectiebenodigdheden en alle andere geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.

Amsparity voor injectie wordt geleverd in een wegwerpbare voorgevulde pen voor eenmalig gebruik die één dosis van het geneesmiddel bevat.
Probeer dit middel **niet** zelf te injecteren voordat u de Instructies Voor Gebruik heeft gelezen en begrepen. Als uw arts, verpleegkundige of apotheker besluit dat het mogelijk is voor u of een mantelzorger om thuis injecties met dit middel te geven, moet u een training krijgen om dit middel op de juiste manier voor te bereiden en te injecteren.
Het is ook belangrijk om te praten met uw arts, verpleegkundige of apotheker om er zeker van te zijn dat u uw doseringsinstructies van dit middel begrijpt. Om u te helpen herinneren wanneer u dit middel moet injecteren, kan u uw agenda van tevoren markeren. Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u of uw mantelzorger vragen heeft over de juiste manier om dit middel te injecteren.
Na een goede training kan Amsparity voor injectie worden toegediend door de patiënt zelf of door een mantelzorger.

1. Benodigdheden

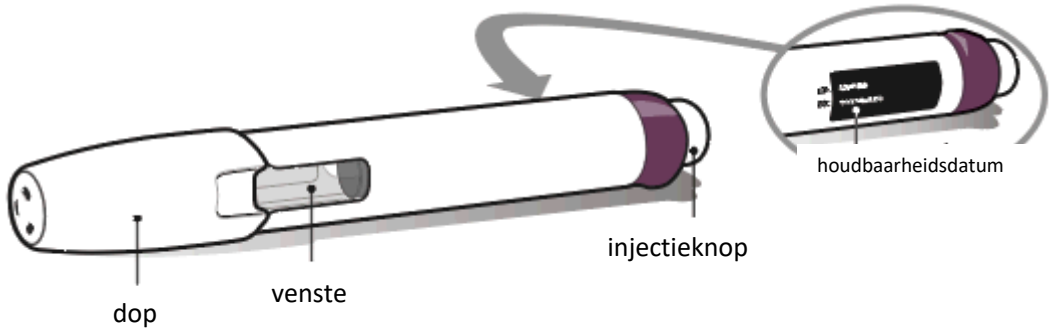
- Voor elke injectie van dit middel heeft u het volgende nodig: Een schoon, vlak oppervlak om de benodigdheden op te leggen.
  - 1 Amsparity pen, in de doos
  - 1 alcoholdoekje, in de doos
  - 1 watje of gaasje (niet meegeleverd in de Amsparity-doos)
  - Een geschikte container voor scherpe voorwerpen (niet meegeleverd in de Amsparity-doos).

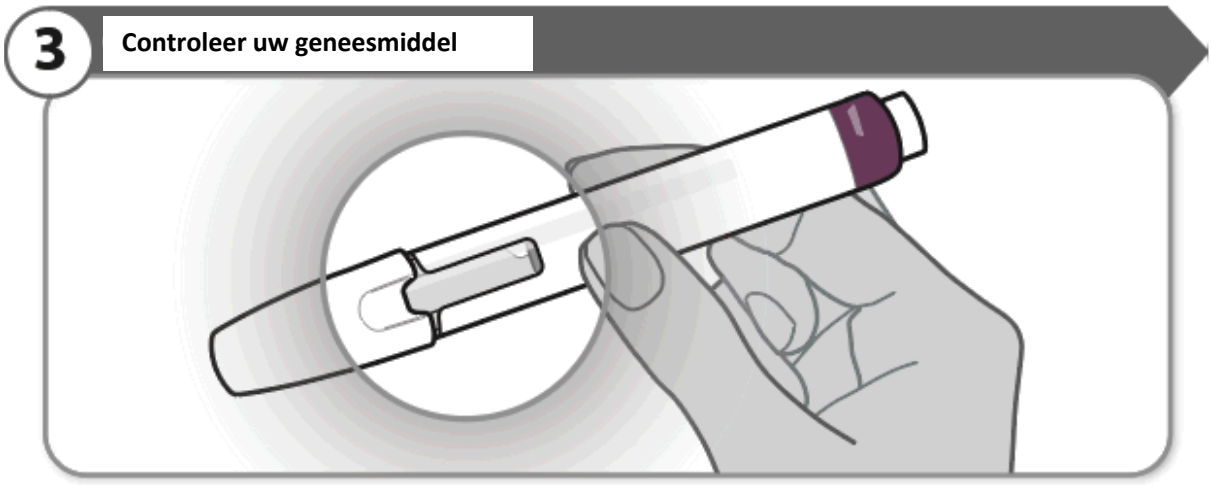
  Belangrijk: Als u vragen heeft over uw Amsparity pen of medicatie, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

2. Voorbereiding

- Haal de doos met Amsparity uit de koelkast.
- Haal 1 Amsparity-pen en het alcoholdoekje uit de doos. Houd uw pen uit de direct zonlicht. Zet de originele doos met eventuele ongebruikte pennen terug in de koelkast.
- Gebruik uw pen **niet** als:
  - uw pen of de doos met de pen gevallen is, ook al lijkt er geen beschadiging te zijn
  - hij bevroren is of is geweest
  - hij beschadigd lijkt
  - de zegels op een nieuwe doos verbroken zijn
  - hij langer dan 30 dagen buiten de koelkast is geweest
  - de houdbaarheidsdatum is verstreken.

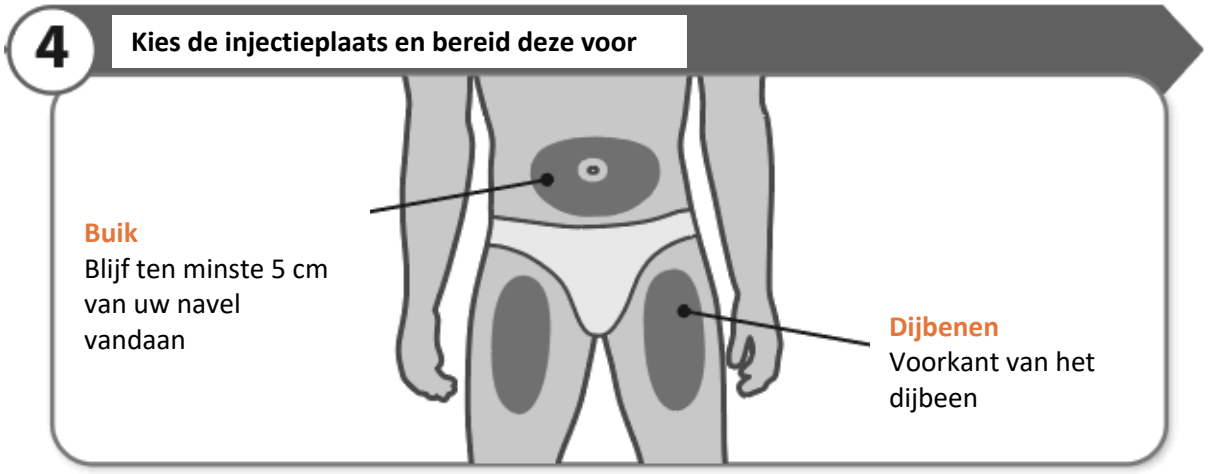
- Als één van bovenstaande optreedt, gooi uw pen dan weg op dezelfde manier als voor een gebruikte pen. U zal een nieuwe pen nodig hebben om uzelf te injecteren.
- De pen kan meteen nadat het uit de koelkast gehaald wordt worden gebruikt.
- Het kan zijn dat het gebruik van de pen bij kamertemperatuur prikken of ongemakken vermindert. Laat uw pen vóór de injectie gedurende 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur komen, uit de buurt van direct zonlicht.
- Was uw handen met water en zeep en droog ze helemaal af.
- Haal de dop **niet** van de pen tot u klaar bent om te injecteren.



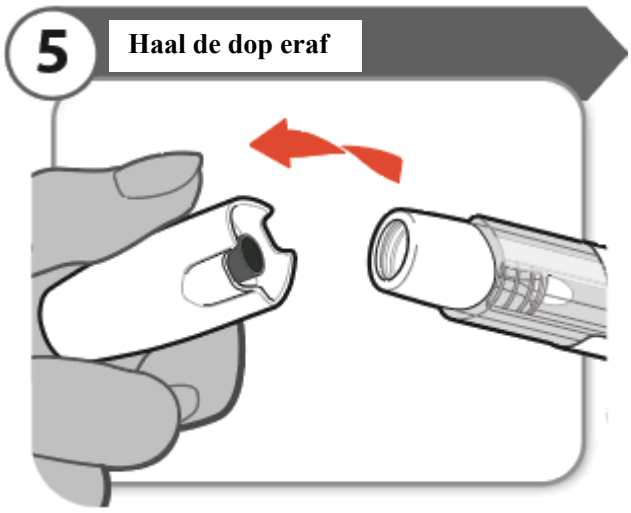


- Kijk goed naar uw geneesmiddel in het venster.
- Beweeg uw pen voorzichtig schuin naar voren en naar achteren zodat u het geneesmiddel kan controleren.
- Schud uw pen **niet**. Schudden kan uw geneesmiddel beschadigen.
- Controleer of het geneesmiddel in de pen helder en kleurloos tot zeer lichtbruin is en geen vlokken of deeltjes bevat. De aanwezigheid van één of meer luchtbelletjes in het venster is normaal. Probeer de luchtbelletjes **niet** te verwijderen.

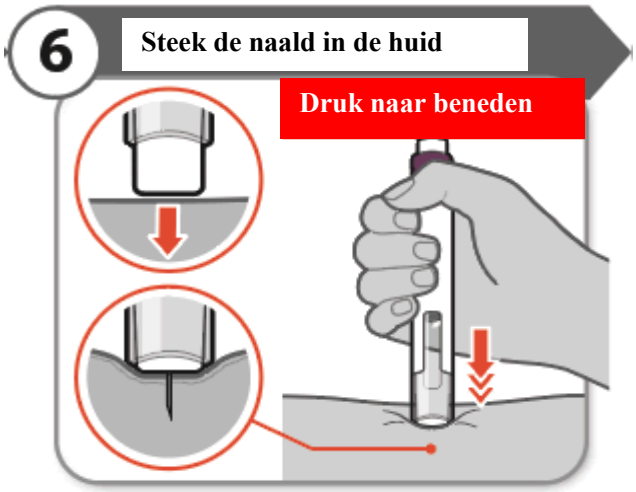
Als u vragen heeft over het geneesmiddel, neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.



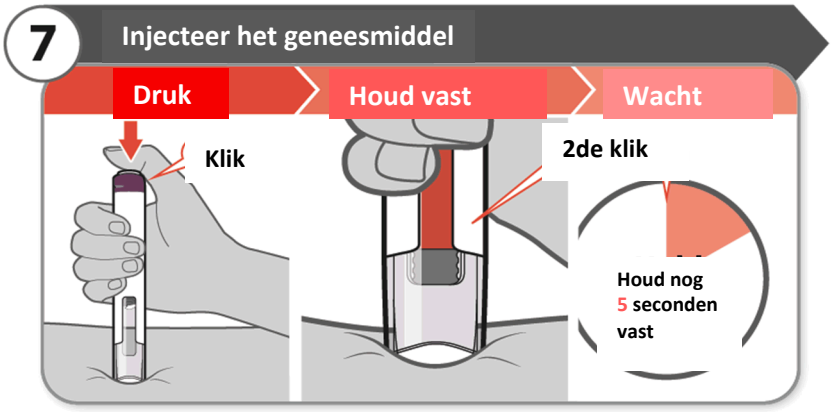
- Kies iedere keer dat u zichzelf gaat injecteren een andere plek uit.
- Injecteer **niet** in benige gebieden of gebieden op uw huid die blauwe plekken bevatten, rood, pijnlijk (gevoelig) of hard zijn. Vermijd injecties in gebieden met littekens of striemen.
  - Als u psoriasis heeft, injecteer dan **niet** rechtstreeks in verheven, dikke, rode of schilferige huidplaques of laesies op uw huid.
- Injecteer **niet** door kleding heen.
- Veeg de injectieplaats schoon met het alcoholdoekje.
- Laat de injectieplaats drogen.



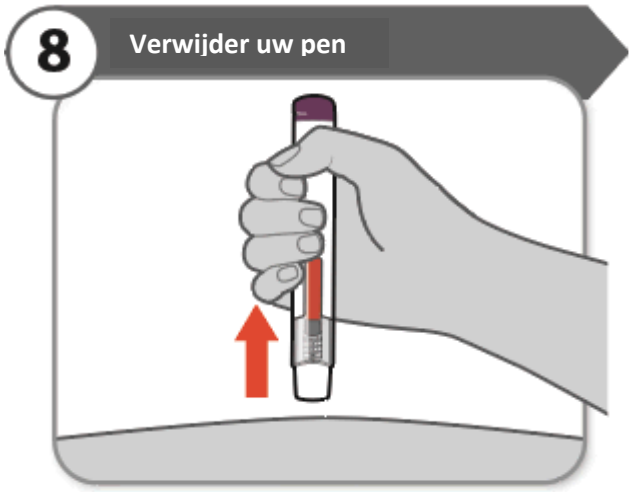
- Draai en trek de dop eraf.
- Gooi de dop weg in de container voor scherpe voorwerpen; u heeft hem niet meer nodig.
- Het is normaal dat er enkele druppels geneesmiddel zichtbaar zijn rond de top van de naald als u de dop verwijdert.
  Let op: Hanteer uw pen voorzichtig om te voorkomen dat u zich per ongeluk prikt.
  NB: De naaldbeschermer blijft in de dop na het verwijderen van de dop.



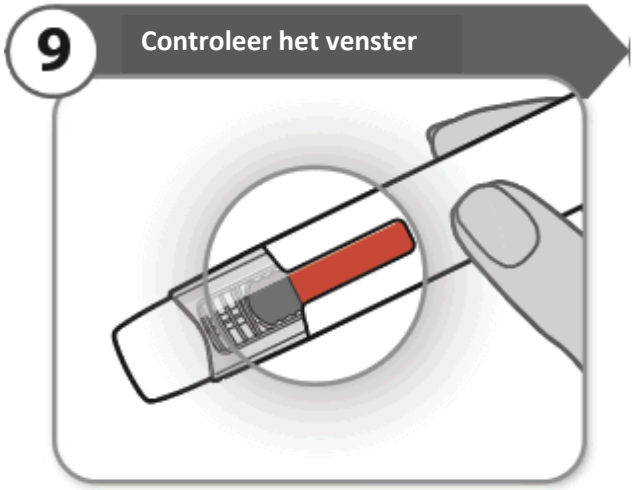
- **Duw** uw pen stevig tegen de huid onder een hoek van 90 graden, zoals op de afbeelding te zien is.
  NB: De naald gaat in de huid terwijl u uw pen naar beneden duwt. De injectieknop wordt ontgrendeld als u de pen krachtig genoeg naar beneden duwt.
- **Houd uw pen tegen de huid gedrukt tot Stap 8.**
  NB: Steek de naald **niet** opnieuw in uw huid als u van gedachte verandert over de injectieplaats. U dient de pen te vervangen als u de naald reeds in de huid heeft gestoken.



- **Druk** de injectieknop helemaal naar beneden. U hoort nu een klik. U mag uw vinger van de injectieknop halen als de injectie gestart is.
- **Blijf** uw pen stevig tegen de huid houden terwijl het oranje balkje zichtbaar wordt in het venster. Het neemt normaalgezien 3 tot 10 seconden in beslag om de dosis toe te dienen.
- **Wacht** nog minstens 5 seconden na de 2de klik zodat het geneesmiddel kan worden opgenomen.
  NB: Als u de injectieknop niet kan indrukken, komt dit omdat u de pen niet stevig genoeg naar beneden duwt. Haal uw vinger van de injectieknop en druk uw pen steviger naar beneden tegen de huid. Probeer vervolgens opnieuw de knop in te drukken. Als dit niet werkt, kan het uitrekken of knijpen van de huid de injectieplaats steviger maken, waardoor het indrukken van de injectieknop gemakkelijker wordt.



- **Verwijder uw pen pas nadat u minstens 5 seconden heeft gewacht na de 2de klik.**
- Haal uw pen van de huid.
  NB: Nadat u uw pen van de huid heeft verwijderd, zal de naald automatisch worden bedekt.
- Als u na de injectie meer dan een kleine druppel van het geneesmiddel op de huid ziet, wacht dan bij de volgende injectie iets langer voordat u de pen van de huid verwijdert.



- U moet een oranje balkje zien in het venster.
- Als het venster niet oranje is geworden of als het venster eruit ziet alsof het geneesmiddel nog steeds wordt geïnjecteerd, betekent dit dat u geen volledige dosis heeft gekregen. Neem direct contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.
- **Injecteer niet nog een dosis.**

- Gooi de gebruikte pen direct weg zoals aangegeven door uw arts, verpleegkundige of apotheker en in overeenstemming met de lokale regelgeving op het gebied van gezondheid en veiligheid.

- Controleer uw injectieplaats goed. Als u wat bloed ziet, duw dan een paar seconden met een schoon watje of gaasje licht op de injectieplaats.
- Wrijf **niet** over de injectieplaats.
  NB: Bewaar ongebruikte pennen in de koelkast in de originele doos.

Bekijk de
Bijsluiter: informatie voor de patiënt