

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hulio 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 Chinese hamster ovariumcellen.

Hulpstof met bekend effect

Elke voorgevulde spuit bevat 19,1 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere of licht opalescente, kleurloze tot licht geelbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Hulio 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 antireumatische middelen. Hulio 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

Hulio 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 plaquepsoriasis

Hulio is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige chronische plaquepsoriasis bij kinderen en adolescenten vanaf 4 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op, of niet geschikt zijn voor, topische therapie en lichttherapieën

Juveniele ziekte van Crohn

Hulio 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 corticosteroïde en/of een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele uveïtis

Hulio 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 Hulio-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 Hulio is geïndiceerd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Hulio (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die behandeld worden met Hulio dient een speciale Hulio veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (patiëntenkaart) gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Hulio injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

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

Dosering

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

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

Tabel 1. Hulio-dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Patiëntgewicht	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 de klinische respons meestal binnen 12 weken behandeling bereikt wordt. Voortgezette 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Tabel 2. Hulio-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Patiëntgewicht	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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vormbeschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele plaquepsoriasis

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

Tabel 3. Hulio-dosis voor kinderen met plaquepsoriasis

Patiëntgewicht	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

Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen 16 weken.

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

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

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

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele ziekte van Crohn

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

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

Patiënt-gewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf 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 heroverwogen 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vormbeschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

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

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

Tabel 5. Hulio dosis voor kinderen met uveïtis

Patiëntgewicht	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 Hulio-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 Hulio bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie rubriek 5.2).

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

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

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Adalimumab is niet onderzocht in deze patiëntenpopulaties. Er kan geen aanbeveling voor dosering worden gegeven.

Wijze van toediening

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

Hulio is in andere sterkten en farmaceutische vorm 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 tumornecrosefactor 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 adalimumab. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Hulio 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 Hulio te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie *Andere opportunistische infecties*).

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met adalimumab, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Hulio 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 adalimumab overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gebruik van gelijktijdig toegediende 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 sepsis. 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 Hulio 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 Hulio patiëntenherinneringskaart. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral bij ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

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

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling 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 Hulio gestart worden met antituberculeuze behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Hulio bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculose-test 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 onder 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 Hulio tekenen/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 zijn 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 tekenen 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 Hulio 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 zoals 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 adalimumab 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 Hulio nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord 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 Hulio 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 multipale sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van adalimumab wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Hulio 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 de start van de Hulio-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 bijwerking optreedt, dient de toediening van Hulio onmiddellijk te worden gestaakt en dient een 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

immunoglobulinwaarden 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 $\leq$ 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 postmarketinggevallen 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 Hulio kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

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

Alle patiënten, maar in het bijzonder patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met psoraleen + ultraviolet licht A (PUVA) behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Hulio te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom huidkanker. Er zijn ook 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 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 adalimumab gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Hulio dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valent pneumokokkenvaccinatie en de influenza trivalent virusvaccinatie 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 vaccinatie-richtlijnen.

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 adalimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Adalimumab is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Hulio moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Hulio kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Hulio symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Hulio 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 gevonden zijn met de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten in vergelijkbare toxiciteiten resulteren. 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 gelimiteerde ervaring met de veiligheid van chirurgische procedures 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 adalimumab gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunne darmobstructie

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

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken/toegediend te krijgen.

Natrium

Dit geneesmiddel 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 arthritis 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 adalimumab en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De combinatie van adalimumab en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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 Hulio-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 geïncludeerd 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. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboortefwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboortefwijking 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% CI 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% CI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95% CI 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 geboortefwijkingen, 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 TNF α , 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 injectie 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. Adalimumab 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 een klein effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van adalimumab (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 belangrijkste gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis, 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 spondylitis ankylopoetica (AS)), arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de belangrijkste onderzoeken 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 hepatosplenisch T-cellymfoom (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

In 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 in tabel 6 hieronder: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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), oorontstekingen, 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 epitheelcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom**
	zelden	leukemie ¹⁾
	niet bekend	hepatosplenisch T-cel lymfoom ¹⁾ Merkelcel-carcinoom (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	hypersensitiviteit, 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, dehydratie
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
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,

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		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, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), pneumonitis, pleurale effusie ¹⁾
	zelden	pulmonale fibrose ¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	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

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B ¹⁾ auto-immuun hepatitis 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, littekens
	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 creatininefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematoses
	zelden	lupusachtig syndroom ¹⁾
Nier- en urinerwegaandoeningen	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)

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	vaak	pijn op de borst, oedeem, koorts ¹⁾
	soms	ontsteking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	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 belangrijkste 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-control kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de belangrijkste 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-control behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties 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-control 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 miliair 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 kan 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 pediatrische patiënten met een blootstelling van 498,1 patiëntjaren tijdens onderzoeken met adalimumab bij 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 plaquepsoriasis. 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 belangrijke adalimumab-onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, anders 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 (gemiddelde 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 gemiddelde duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten waren opgenomen 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 incidentie van spontaan gerapporteerde 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 postmarketinggevallen 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-onderzoek 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-control behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleaire-antilichaamtiter hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis- en arthritis psoriatica-onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en arthritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 met adalimumab kwamen geen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In de 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met plaquepsoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor in het fase 3 onderzoek met adalimumab bij pediatrie patiënten met plaquepsoriasis.

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 en 105,0 dagen in respectievelijk patiënten die werden behandeld met adalimumab en patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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-immuun hepatitis 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

Hulio is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://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 een snelle daling ten opzichte van het uitgangsniveau vastgesteld van de concentraties van de bij ontsteking optredende acute fase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)) en de sedimentatiesnelheid van de erythrocyten (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 remodelering 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 TNF- α . 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 antireumatische middelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonde en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op eenmaal per week 10 tot 25 mg. 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 antireumatische middelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per week, of eenmaal per twee weken, met de andere weken placebo, toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Er waren geen andere antireumatische middelen toegelaten.

In RA onderzoek III werden 619 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die ≥ 18 jaar oud waren en die een ineffektieve 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/ methotrexaat (MTX) eenmaal per twee weken werd toegediend tot maximaal 10 jaar.

In RA onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten van ≥ 18 jaar met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis. De patiënten konden ofwel nog geen antireumatische middelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande rheumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflunomide, 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 volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekte duur minder dan 9 maanden). Deze studie evalueerde de doelmatigheid van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat combinatie therapie, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken monotherapie en methotrexaat monotherapie bij vermindering van de tekenen 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 tot 10 jaar.

Het primaire eindpunt in RA onderzoek 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 Amerikaans College voor Reumatologie (ACR) 50-respons vertoonde. RA onderzoek 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 20, 50 en 70 was in RA onderzoek I, II en III onderling consistent. Tabel 7 vermeldt de resultaten voor de dosering van 40 mg, eenmaal per twee weken.

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%
ACR 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 onderzoek 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 extensie van het RA onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. 114 van de 207 patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken zetten 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 onderzoek I-IV behaalden met adalimumab behandelde patiënten reeds een 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 combinatie therapie van adalimumab met methotrexaat tot een sneller 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
ACR 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 gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test. ^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik 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 extensie van RA onderzoek V, bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken gingen 170 patiënten door met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken 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, de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingscore (JSN). Adalimumab/methotrexaat patiënten vertoonden minder radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 9).

In de open-label extensie van RA onderzoek III werd de remming van de progressie 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% betrouwbaarheidsinterval ^b)	p- waarde
Totale Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie score	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- heidsinterval)	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
Erosie score	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 gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney-U-test.

^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik 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 vanaf uitgangsniveau in de aangepaste Totale Sharp Score $\leq$ 0,5) significant hoger met 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 extensie van RA onderzoek V, was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste Total Sharp score bij oorspronkelijk gerandomiseerde patiënten met methotrexaat monotherapie, adalimumab monotherapie en de adalimumab/methotrexaat combinatietherapie

respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9. 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 het Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt op 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 onderzoek 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 520 weken (120 maanden) 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 toonde de verbetering in de HAQ disability index en het fysieke gedeelte van de SF 36 een grotere verbetering ($p < 0,001$) 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.

Plaquesoriasis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaquesoriasis ($\geq 10\%$ 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 Psoriasisonderzoek 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 plaquesoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis 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), behandelperiode B in en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds $\geq$ 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 Algemene beoordeling door arts (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 van vergelijking van adalimumab met MTX na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een $\geq$ 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 additionele weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in Psoriasisonderzoek 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 (%)
$\geq$ 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 versus placebo		
*om de week		

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 (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a $p < 0,001$ adalimumab versus placebo			
^b $p < 0,001$ adalimumab versus methotrexaat			
^c $p < 0,01$ adalimumab versus placebo			
^d $p < 0,05$ adalimumab versus 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 geïnccludeerd 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 233 PASI 75 responders in week 16 en week 33 werden 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 74,7% respectievelijk 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, waren de responspercentages van PASI 75 en PGA schoon of minimaal bij deze patiënten 69,6% respectievelijk 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 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] en 88,8% [95/107] voor patiënten die wel respectievelijk 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 (Onderzoek I en II) en MTX (Onderzoek II). In Onderzoek I waren de verbeteringen in de lichamelijke en psychische 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 plaquepsoriasis en hand- en/of voetsoriasis. 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 van “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. Het nagelpsoriasisonderzoek bevatte 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 ($BSA \geq 10\%$ (60% van de patiënten) en $BSA < 10\%$ en $\geq 5\%$ (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
Veranderingsspercen tage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab versus placebo					

Patiënten die met adalimumab waren behandeld 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 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 80 mg open-label 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.

CD onderzoek I en CD onderzoek II inductie van remissie en responspercentages 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 werd 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 voor ≥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 voor ≥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

Onder 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 wijzen erop 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 onderzoek II en III werden gevolgd gedurende minimaal 3 jaar open-label adalimumab-behandeling. Klinische remissie werd gehandhaafd bij respectievelijk 88 en 189 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij respectievelijk 102 en 233 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 de werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze uveïtis intermediair, uveïtis posterior en panuveïtis, in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II), met uitsluiting van patiënten met geïsoleerde uveïtis anterior. Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. Gelijktijdige vaste doses van één niet-biologisch immunosuppressivum werden toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten geëvalueerd met actieve uveïtis ondanks behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 60 mg/dag). Alle patiënten kregen gedurende 2 weken een gestandaardiseerde dosis 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 geëvalueerd met inactieve uveïtis 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 multi-component resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, anterior kamer (AC) cel grade, glasvocht haze (VH) grade en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

Patiënten die de studies UV I en UV II voltooid hadden, kwamen in aanmerking voor deelname aan een ongecontroleerd aanvullend langetermijnonderzoek met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. Patiënten mochten doorgaan met de studiemedicatie na week 78 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 onderzoek UV I en UV II

Analyse behandeling	N	Falen N (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR ^a	CI 95% voor HR ^a	P- waarde ^b
Tijd tot het falen van de behandeling op 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 het falen van de behandeling op of na week 2 in studie UV II						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

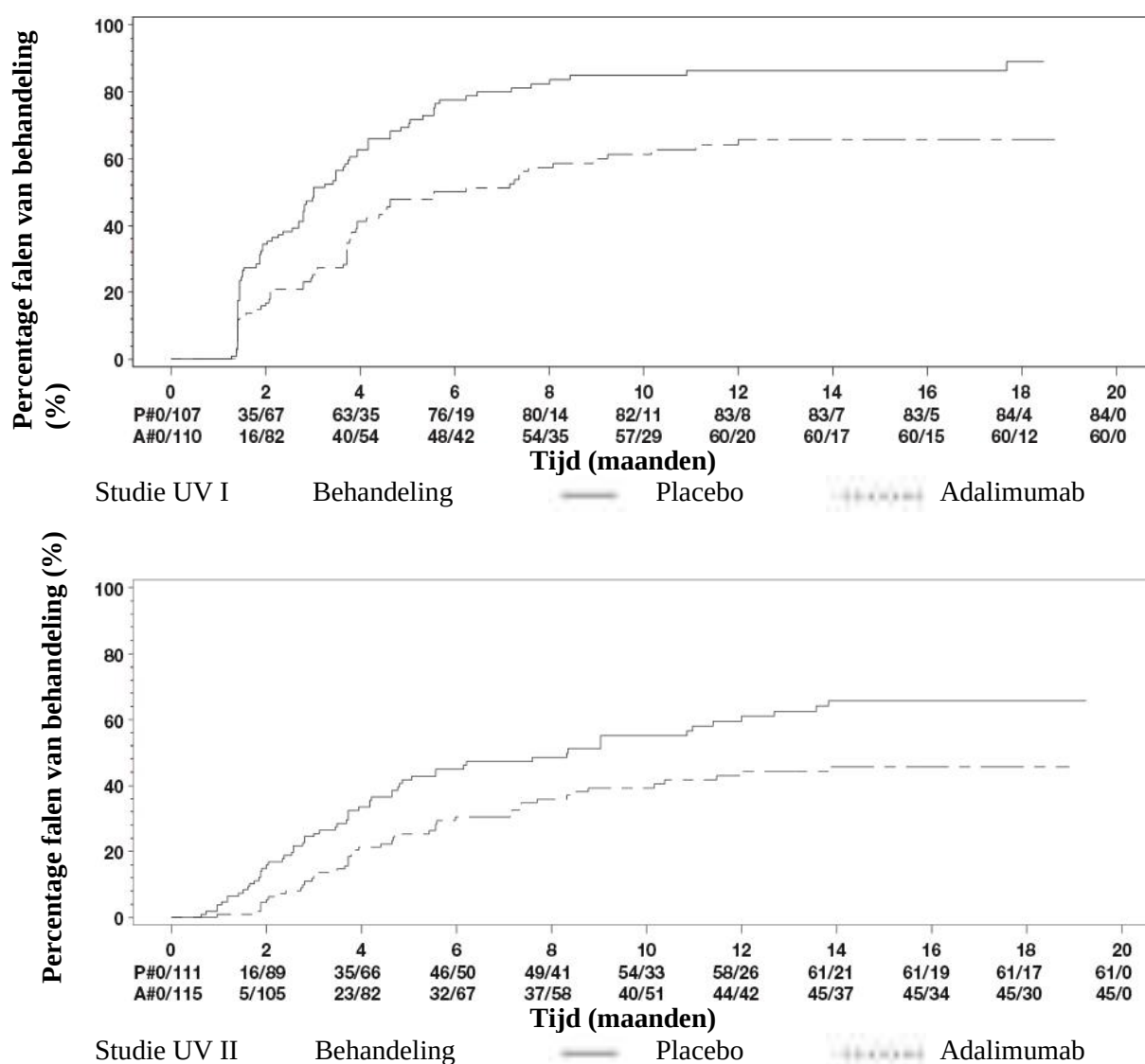
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

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

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

^c NE = 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 op of na week 6 (studie UV I) of week 2 (studie UV II)



N.B.: 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 elk onderdeel 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 ongecontroleerde langetermijnextensie van de studies UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of door complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie); zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 (74%) evalueerbare patiënten 78 weken open-label adalimumab behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior kamer (AC) cel grade $\leq 0,5+$, glasvocht haze (VH) grade $\leq 0,5+$) met een gelijktijdig toegediende dosis steroïd $\leq 7,5$ mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroïden latent. 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 na deze tijd 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 de geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren niet getalsmatig 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

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.

Omdat immunogeniciteitsanalyses productspecifiek zijn, is een vergelijking van de antilichaampercentages met die van andere producten niet van toepassing.

Pediatrische patiënten

Juvenile idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis (pJIA)

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

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind parallellegroeponderzoek 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 adalimumab gedisccontinueerd. De doseringen niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) en/of prednison ($\leq 0,2$ 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/m² tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase worden 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 in 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/m² tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van $\geq 30\%$ 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 opgenomen 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
Mediane tijd tot opvlamming van de ziekte	>32 weken	20 weken	>32 weken	14 weken

^aACR 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/m² lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg om de week 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 gedurende 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/m² 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/m² BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was het percentage 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% (median percentage verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumab-groep ten opzichte van -11,6% (median percentage 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 adalimumab-groep 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 plaquepsoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaquepsoriasis (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 topische 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). Op week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per

twee weken een positieve werkzaamheidsrespons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 19: Juvenile plaquepsoriasis - 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 controle op de ziekte (bijv. 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.

Juvenile ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en voortgezette behandeling 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 immunomodulator). Patiënten konden ook eerder respons hebben verloren 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 in tabel 20.

Tabel 20: Onderhoudsdoseringsschema

Patiëntgewicht	Lage dosering	Standaarddosering
< 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 immunomodulatoren zijn weergegeven in tabel 22.

Tabel 21: Onderzoek juveniele ziekte van Crohn - PCDAI klinische remissie en respons			
	Standaarddosering 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 immunomodulatoren en fistelremissie			
	Standaarddosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken	P-waarde¹
Discontinuering corticosteroïden	N= 33	N=38	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immunomodulatoren²	N=60	N=57	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie³	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 na besluit 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 kwaliteit van leven parameters vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n=100) uit het onderzoek bij juveniele patiënten met de ziekte van Crohn namen 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 hielden een klinische respons per PCDAI.

Juveniele uveïtis

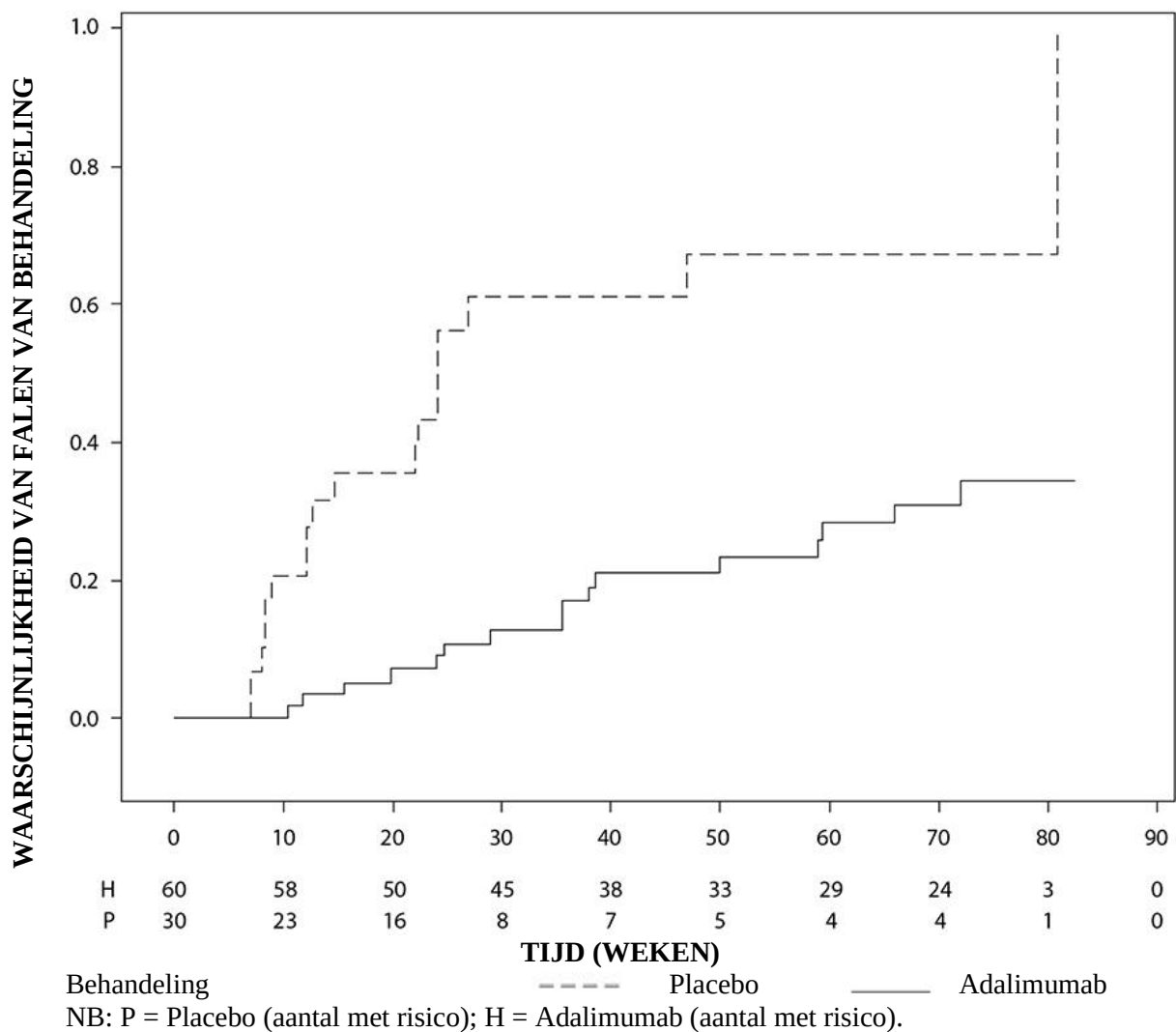
De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 90 pediatrie patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveïtis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien < 30 kg) of 40 mg adalimumab (indien ≥ 30 kg) om de 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 geneesmiddelen, 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% CI: 0,12, 0,49]).

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



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 dalconcentratie (waarden gemeten van week 20 tot week 48) van adalimumab in serum $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $10,9 \pm 5,2$ 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/m² adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 op week 24) van adalimumab in serum $8,8 \pm 6,6$ µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $11,8 \pm 4,3$ 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 plaquepsoriasis was de gemiddelde $\pm$ SD steady-state dalconcentratie van adalimumab ongeveer $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

Bij pediatrische patiënten met matige 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 ($\pm$ SD) serum adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren $15,7 \pm 6,6$ µg/ml voor patiënten ≥ 40 kg (160/80 mg) en $10,6 \pm 6,1$ µg/ml voor patiënten < 40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde ($\pm$ SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering $9,5 \pm 5,6$ µg/ml en voor de groep met lage dosering $3,5 \pm 2,2$ µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gedurende 52 weken gehandhaafd bij patiënten die 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 ($\pm$ SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, wekelijks) en $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, wekelijks).

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtis patiënten 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 blootstellingsgegevens beschikbaar betreffende het gebruik van de 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 tussen 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 plaquepsoriasis werden vastgesteld voor PASI 75 respectievelijk 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 geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken bedroeg 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 (V_{ss}) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg ongeveer twee weken. De adalimumabconcentraties 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 ongeveer 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 na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per week bij benadering evenredig met de dosering toe.

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

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij de 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 gedurende 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 gedurende 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 met gegevens van meer dan 1.300 RA patiënten gaven een trend te zien in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, leken 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 tonen geen speciale risico's aan voor mensen, uitgaande van onderzoek van de toxiciteit bij enkele dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering en de genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij cynomolgus-aper 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, omwille van het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit met knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mononatriumglutamaat
Sorbitol (E420)
Methionine
Polysorbaat 80
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gezien er geen verenigbaarheidsonderzoeken zijn uitgevoerd, mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen.

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 Hulio voorgevulde spuit mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 8 weken. De voorgevulde spuit moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 8 weken wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hulio 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit met een automatische naaldbeschermer voor eenmalig gebruik. De spuit is gemaakt van cyclo olefine polymeer plastic met een stop (chloorbutyl rubber) en een naald (roestvrij staal) met een naalddop (butyl/dieën mengsel van polymeer en polypropyleen).

Verpakkingen van:

- 1 voorgevulde spuit (met 2 alcoholdoekjes)
- 2 voorgevulde spuiten (met 2 alcoholdoekjes)

Niet alle genoemde 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/009
EU/1/18/1319/010

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2018
Datum van laatste verlening van de vergunning: 3 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hulio 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 Chinese hamster ovariumcellen.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon bevat 38,2 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere of enigszins opalescente, kleurloze tot licht bruingele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Hulio is in combinatie met methotrexaat bestemd 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 antireumatische middelen. Hulio 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

Hulio is bestemd 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

Hulio is bestemd voor de behandeling van ernstige chronische plaquepsoriasis 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

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

Juveniele ziekte van Crohn

Hulio is bestemd 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 corticosteroïde en/of een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Juveniele colitis ulcerosa

Hulio 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

Hulio is bestemd voor de behandeling van juveniele chronische niet-infectieuze uveïtis 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 Hulio-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 Hulio is bestemd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Hulio (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die behandeld worden met Hulio dient de patiëntenherinneringskaart gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Hulio injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

Gedurende de behandeling met Hulio 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 Hulio voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 1). Hulio wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1: Hulio-dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Patiëntgewicht	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. Voortgezette 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Tabel 2: Hulio-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Patiëntgewicht	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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele plaquepsoriasis

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

Tabel 3: Hulio-dosis voor kinderen met plaquepsoriasis

Patiëntgewicht	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

Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen 16 weken.

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

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

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

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm 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 in 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 Hulio 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 Hulio 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 kunnen indien nodig tijdens de behandeling met Hulio worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Hulio 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 wordt onderbroken, kan er indien nodig opnieuw worden gestart met Hulio.

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 met deze indicatie.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele ziekte van Crohn

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

Tabel 4: Hulio-dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Patiënt-gewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele colitis ulcerosa

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

Tabel 5. Hulio-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 in week 2 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag)	80 mg eenmaal per twee weken

* Pediatrische patiënten die 18 jaar worden tijdens behandeling met Hulio 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 Hulio bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

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

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

Tabel 6: Hulio-dosis voor kinderen met uveïtis

Patiëntgewicht	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 Hulio-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 Hulio 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).

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

Adalimumab is niet onderzocht in deze patiëntenpopulatie. Er kan geen aanbeveling voor dosering worden gegeven.

Wijze van toediening

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

Om een volledige dosis van 40 mg toe te dienen, zijn voor patiënten ook een pen met 40 mg en een voorgevulde spuit met 40 mg 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

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die tumornecrosefactor (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 adalimumab. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Hulio 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 Hulio te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie *Andere opportunistische infecties*).

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Hulio, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Hulio 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 adalimumab overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gebruik van gelijktijdig toegediende 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 septicemie. 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 Hulio 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 patiëntenherinneringskaart. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico’s van vals-negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral bij ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

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

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Hulio 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 Hulio gestart worden met antituberculeuze behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Hulio bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculose-test 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 onder 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 Hulio tekenen/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 zijn 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 tekenen 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 Hulio 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 zoals 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 adalimumab 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 adalimumab nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord 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 Hulio 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 multiple sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van adalimumab wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Hulio 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 de start van de Hulio-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 bijwerking optreedt, dient de toediening van Hulio 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, monocyt/en/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. Postmarketing 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 postmarketing 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 postmarketinggevallen 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 Hulio kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

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

Alle patiënten, maar in het bijzonder patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met psoraleen + ultraviolet licht A (PUVA)

behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Hulio te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom huidkanker. Er zijn ook 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 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 biopsen.

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 Hulio gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van adalimumab dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valent pneumokokkenvaccinatie en de influenza trivalent virusvaccinatie 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 adalimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Adalimumab is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Hulio moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Hulio kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Hulio symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Hulio 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 gevonden zijn met de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten in vergelijkbare toxiciteiten resulteren. 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 gelimiteerde ervaring met de veiligheid van chirurgische procedures 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 Hulio gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunne darmobstructie

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

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Natrium

Dit geneesmiddel 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 arthritis 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 Hulio en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

De combinatie van Hulio en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

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 Hulio-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 geïncludeerd 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. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboortefwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboortefwijking 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% CI 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% CI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95% CI 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 geboortefwijkingen, 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 TNF α , 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 voor 5 maanden na de laatste injectie 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. Adalimumab 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

Hulio kan een klein effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Hulio (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 belangrijkste gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis, 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 spondylitis ankylopoetica (AS)), arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de belangrijkste onderzoeken 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 hepatosplenisch T-cellymfoom (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

In 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 in tabel 7 hieronder: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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)
	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), oorontstekingen, 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 epitheelcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom**
	zelden	leukemie ¹⁾
	niet bekend	hepatosplenisch T-cel lymfoom 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	hypersensitiviteit, 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, dehydratie
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident ¹⁾ , tremor, neuropathie
	zelden	multiple sclerose,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		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, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), pneumonitis, pleurale effusie ¹⁾
	zelden	pulmonale fibrose ¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwelling van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie ¹⁾

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis, reactivatie van hepatitis B ¹⁾ , auto-immuun hepatitis 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
	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 creatininefosfokinase 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)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	vaak	pijn op de borst, oedeem, koorts ¹⁾
	soms	ontsteking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	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 belangrijkste 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-control kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de belangrijkste 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-control behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties 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-control 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 miliair 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 kan 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 plaquepsoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 93 pediatrische patiënten met een blootstelling van 65,3 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab 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 belangrijke adalimumab onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, anders 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 (gemiddelde 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 gemiddelde 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 incidentie van spontaan gerapporteerde maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaar. De spontaan gerapporteerde incidenties van niet-melanoom huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaar (zie rubriek 4.4).

Zeldzame postmarketinggevallen 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-control behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleaire-antilichaamtiters hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis en arthritis psoriatica onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en arthritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 met adalimumab kwamen geen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In de 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met plaquepsoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor in het fase 3 onderzoek met adalimumab bij pediatrie patiënten met plaquepsoriasis.

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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 166,5 dagen en 105,0 dagen in respectievelijk patiënten die werden behandeld met adalimumab en patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$

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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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-immuun hepatitis 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

Hulio is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://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 erythrocyten (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 TNF α . 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 antireumatische middelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonde en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op eenmaal per week 10 tot 25 mg. 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 antireumatische middelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per week, of eenmaal per twee weken, met de andere weken placebo, toegediend door subcutane injectie; placebo werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Er waren geen andere antireumatische middelen 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 /methotrexaat (MTX) eenmaal per twee weken werd toegediend tot maximaal 10 jaar.

In RA onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten van ≥ 18 jaar met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis. De patiënten konden ofwel nog geen antireumatische middelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande rheumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflunomide, 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 volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekteduur minder dan 9 maanden). Deze studie evalueerde de doelmatigheid van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat combinatie therapie, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken monotherapie en methotrexaat monotherapie bij vermindering van de tekenen 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 tot 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 Amerikaans College voor Reumatologie (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 20, 50 en 70 was in 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)

Response	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%
ACR 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 extensie van het RA onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. 114 van de 207 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 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 een 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-naïeve waren, leidde de combinatie therapie van adalimumab met methotrexaat tot een sneller 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
ACR 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 extensie 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 gingen 170 patiënten door met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken 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 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, de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingsscore (JSN). Adalimumab /methotrexaat patiënten vertoonden minder radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 10).

In de open-label extensie van RA onderzoek III werd de remming van de progressie 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% betrouwbaarheidsinterval^b)	p-waarde
Totale Sharp score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie score	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% betrouwbaarheids- interval)	Adalimumab /MTX n = 268 (95% betrouwbaarheids- interval)	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
Erosie score	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 gebruik 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 vanaf uitgangsniveau in de aangepaste Totale Sharp-score $\leq 0,5$) significant hoger met 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 extensie van RA onderzoek V, was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste Totale Sharp-score bij oorspronkelijk gerandomiseerde patiënten met methotrexaat monotherapie, adalimumab monotherapie en de adalimumab /methotrexaat combinatietherapie respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9. 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 het Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt op 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 520 weken (120 maanden) 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 toonde de verbetering in de HAQ disability index en het fysieke gedeelte van de SF 36 een grotere verbetering ($p < 0,001$) 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.

Plaquepsoriasis bij volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaquepsoriasis ($\geq 10\%$ 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 Psoriasisonderzoek 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 plaquepsoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis 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), behandelperiode B in en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds $\geq$ 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 algemene beoordeling door arts (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 van vergelijking van adalimumab met MTX na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een $\geq$ 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 additionele weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in Psoriasisonderzoek 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 tabel 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 versus placebo

*om de week

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 versus placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab versus methotrexaat

^c $p < 0,01$ adalimumab versus placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab versus 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 $< \text{PASI } 50$ 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 geïncubeerd 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 233 PASI 75 responders in week 16 en week 33 werden 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 74,7% respectievelijk 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, waren de responspercentages van PASI 75 en PGA schoon of minimaal bij deze patiënten 69,6% respectievelijk 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 ervoer 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] en 88,8% [95/107] voor patiënten die wel respectievelijk 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 (Onderzoek I en II) en MTX (Onderzoek II). In Onderzoek I waren de verbeteringen in de lichamelijke en psychische 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 plaquepsoriasis en hand- en/of voetsoriasis. 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. Op week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen een PGA van “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. Het nagelpsoriasis onderzoek bevatte 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 ($BSA \geq 10\%$ (60% van de patiënten) en $BSA < 10\%$ en $\geq 5\%$ (40% van de patiënten)).

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

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

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Patiënten die met adalimumab waren behandeld 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 extensieonderzoek 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 abscessen 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 van week 4 tot week 11 eenmaal per week 40 mg. 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 van week 4 tot week 11 eenmaal per week 40 mg. 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 van week 12 tot week 35 placebo). 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 abscessen en drainerende fistels vastgesteld met behulp van de *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; minimaal 50% afname in het totale aantal abscessen en inflammatoire noduli en geen stijging in aantal abscessen 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 waren geïncludeerd in de studie 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 eenmaal per week	Placebo	Adalimumab 40 mg eenmaal per week
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (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 abscessen en drainerende fistels. In de eerste 12 weken van onderzoek HS-I en HS-II ervaarden ongeveer tweemaal zoveel patiënten in de placebogroep verergering van de abscessen (respectievelijk 23,0% en 11,4%) en drainerende fistels (respectievelijk 30,0% en 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 op 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 op week 24 en 36 nadat na adalimumab op 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 het verliezen van de respons of geen verbetering moesten de onderzoeken verlaten en werden gerekend onder de non-responders.

Onder de patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op week 12 en met voortzetting van de wekelijkse dosering van adalimumab, was het HiSCR-percentages 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.

Onder patiënten bij wie de adalimumab-behandeling op week 12 was gestaakt in onderzoek 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 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 80 mg open-label 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.

CD onderzoek I en CD onderzoek II inductie van remissie en responspercentages 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 werd 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 voor ≥ 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 voor ≥ 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 corticosteroiden kregen

Onder 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 wijzen erop 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 respectievelijk 88 en 189 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij respectievelijk 102 en 233 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 de werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze uveïtis intermediair, uveïtis posterior en panuveïtis, in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II), met uitsluiting van patiënten met geïsoleerde uveïtis anterior. Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. Gelijktijdige vaste doses van één niet-biologisch immunosuppressivum werden toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten geëvalueerd met actieve uveïtis ondanks behandeling met corticosteroiden (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 geëvalueerd met inactieve uveïtis 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 multi-component resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, anterior kamer (AC) cel grade, glasvocht haze (VH) grade en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

Patiënten die studie UV I en UV II voltooid hadden, kwamen in aanmerking voor deelname aan een ongecontroleerd aanvullend langetermijnonderzoek met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. Patiënten mochten doorgaan met de studiemedicatie na week 78 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 onderzoek UV I en UV II

Analyse behandeling	n	Falen n (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR ^a	CI 95% voor HR ^a	P-waarde ^b
Tijd tot het falen van de behandeling op 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 het falen van de behandeling op of na week 2 in studie UV II						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

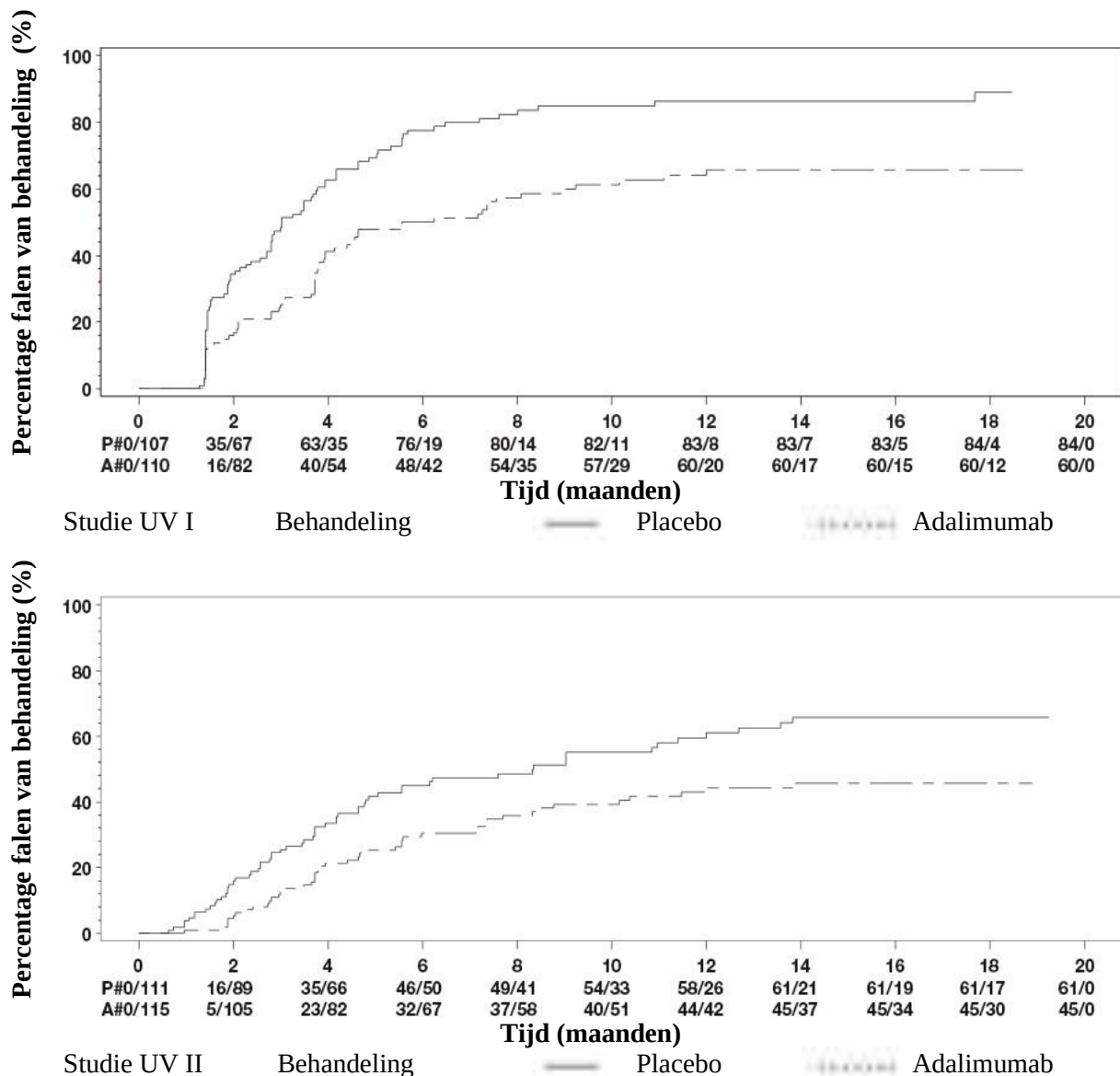
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

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

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

^c NE = 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 op of na week 6 (studie UV I) of week 2 (studie UV II)



N.B.: 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 elk onderdeel 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 ongecontroleerde langetermijnextensie van studie UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of door complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie); zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 (74%) evalueerbare patiënten 78 weken open-label adalimumab behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior kamer (AC) cel grade $\leq 0,5+$, glasvocht haze (VH) grade $\leq 0,5+$) met een gelijktijdig toegediende dosis steroïd $\leq 7,5$ mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroïden latent. 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 na deze tijd 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 de geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren niet getalsmatig 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

Anti-adalimumab-antilichamen kunnen zich ontwikkelen gedurende 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

Juvenile idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis (pJIA)

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

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind parallellegroeponderzoek in meerdere centra waaraan 171 kinderen (4-17 jaar oud) 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 adalimumab gediscontinueerd. De doseringen NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) en/of prednison ($\leq 0,2$ 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/m² tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase worden 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 in 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/m² tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van $\geq 30\%$ 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
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/m² lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg om de week 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 gedurende 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/m² 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/m² BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was het percentage 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% (median percentage verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumab-groep ten opzichte van -11,6% (median percentage 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 adalimumab-groep 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 plaquepsoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaquepsoriasis (gedefinieerd als *Physicians' 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 topische 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). Op week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrespons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 22: Juveniele plaquepsoriasis - 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 controle op de ziekte (bijv. 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

vooraangaande 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. 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).

Juvenile ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en voortgezette behandeling 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 immunomodulator). Patiënten konden ook eerder respons hebben verloren 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 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 immunomodulatoren 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 corticosteroiden of immunomodulatoren en fistelremissie

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N = 33	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N = 38	p-waarde¹
Discontinuering corticosteroiden			
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immunomodulatoren²	N = 60	N = 57	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie³	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 gedisciplineerd op of na week 26 na besluit 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 kwaliteit van leven parameters vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n = 100) uit het onderzoek bij juveniele patiënten met de ziekte van Crohn namen 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 hielden een klinische respons per PCDAI.

Juvenile 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-labelbehandeling 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 $\geq 30\%$ 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 $\geq 30\%$ ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing volgens FMS (gedefinieerd als een Mayo-endoscopiescore ≤ 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 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.

Juvenile 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 uveïtis anterior die ongevoelig waren voor ten minste

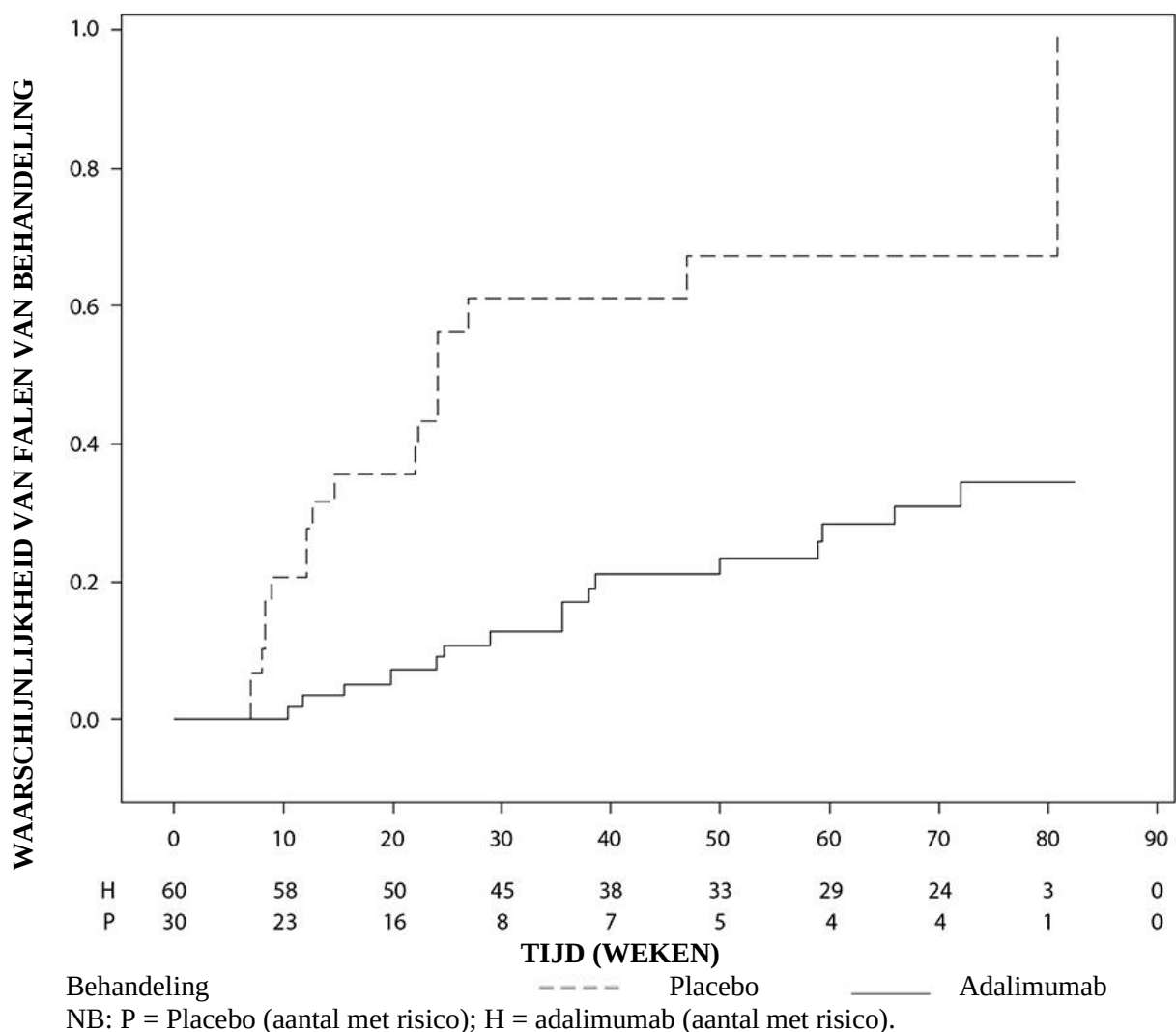
12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien < 30 kg) of 40 mg adalimumab (indien ≥ 30 kg) om de twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

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% CI: 0,12, 0,49]).

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



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 dalconcentratie (waarden gemeten van week 20 tot week 48) van adalimumab in serum $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $10,9 \pm 5,2$ 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/m² adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 op week 24) van adalimumab in serum $8,8 \pm 6,6$ µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $11,8 \pm 4,3$ 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 plaquepsoriasis was de gemiddelde $\pm$ SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer $7,4 \pm 5,8$ 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 juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Het aanbevolen doseringsschema voor HS bij adolescenten is eenmaal per twee weken 40 mg. 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 matige 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 ($\pm$ SD) serum adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren $15,7 \pm 6,6$ µg/ml voor patiënten ≥ 40 kg (160/80 mg) en $10,6 \pm 6,1$ µg/ml voor patiënten < 40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde ($\pm$ SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering $9,5 \pm 5,6$ µg/ml en voor de groep met lage dosering $3,5 \pm 2,2$ µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gedurende 52 weken gehandhaafd bij patiënten die 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 ($\pm$ SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, wekelijks) en $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, wekelijks).

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtis patiënten 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 blootstellingsgegevens beschikbaar betreffende het gebruik van de 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 pediatrie patiënten

Op basis van gegevens uit klinisch onderzoek bij patiënten met JIA (pJIA en ERA) is een relatie tussen blootstelling en respons vastgesteld tussen 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 pediatrie patiënten met ernstige chronische plaquepsoriasis werden vastgesteld voor PASI 75 respectievelijk 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 geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken bedroeg 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 (V_{ss}) varieerde van 5 tot 6 liter en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedroeg circa twee weken. De adalimumabconcentraties 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 na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per week bij benadering evenredig met de dosering toe.

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5 µg/ml gedurende behandeling met monotherapie 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 de 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 gedurende 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 gedurende 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.

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

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 met gegevens van meer dan 1.300 RA patiënten gaven een trend te zien in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, leken 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 tonen geen speciale risico's aan voor mensen, uitgaande van onderzoek van de toxiciteit bij enkele dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering en de genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-aper 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, omwille van het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit met knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mononatriumglutamaat
Sorbitol (E420)
Methionine
Polysorbaat 80
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 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.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Elke enkele verpakking bevat 1 injectieflacon (0,8 ml steriele oplossing), 1 lege steriele injectiespuit, 1 steriele naald, 1 steriele injectieflacon-adapter.

Multiverpakking bevat 2 (2 verpakkingen met 1) injectieflacons.

Niet alle genoemde 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/007
EU/1/18/1319/008

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2018.
Datum van laatste verlening van de vergunning: 3 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

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

Hulio 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 Chinese hamster ovariumcellen.

Hulpstof met bekend effect:

Elke voorgevulde spuit of voorgevulde pen bevat 38,2 mg sorbitol (E420).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere of enigszins opalescente, kleurloze tot licht bruin-gele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Hulio is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige, actieve reumatoïde artritis wanneer de respons op 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.

Hulio 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 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

Hulio is in combinatie met methotrexaat bestemd 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 antireumatische middelen. Hulio 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

Hulio is bestemd 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)

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

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

Hulio is bestemd 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 geneesmiddelen (NSAID's).

Arthritis psoriatica

Hulio is bestemd voor de behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met 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 lichamelijke functioneren verbetert.

Psoriasis

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

Juveniele plaque-psoriasis

Hulio is bestemd 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, topische therapie en lichttherapieën.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Hulio 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 een conventionele systemische HS-behandeling (zie rubriek 5.1 en 5.2).

De ziekte van Crohn

Hulio is bestemd 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

Hulio is bestemd 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 corticosteroïde en/of een immunomodulator, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

Colitis ulcerosa

Hulio is bestemd 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

Hulio 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

Hulio is geïndiceerd voor de behandeling van niet-infectieuze uveïtis intermediair, uveïtis 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 corticosteroïde behandeling niet geschikt is.

Juveniele uveïtis

Hulio is bestemd voor de behandeling van juveniele chronische niet-infectieuze uveïtis 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 Hulio-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 Hulio is bestemd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Hulio (zie rubriek 4.4). Patiënten die behandeld worden met Hulio dient de patiëntenherinneringskaart gegeven te worden.

Na de injectietechniek goed te hebben geoefend, kunnen patiënten zelf Hulio injecteren als hun arts beslist dat dit passend is, en met medische follow-up voor zover dit nodig is.

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

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis Hulio 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 Hulio.

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

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

Beschikbare data geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Het vervolgen van de therapie in patiënten die in deze periode nog niet reageren op het geneesmiddel, dient heroverwogen te worden.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm 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 arthritis psoriatica

De aanbevolen dosis Hulio voor patiënten met spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS en voor patiënten met arthritis 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. Het vervolgen van de therapie in patiënten die in deze periode nog niet reageren op het geneesmiddel, dient heroverwogen te worden.

Psoriasis

De aanbevolen dosering Hulio 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 Hulio 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 dienen de voordelen en risico's van voortgezette wekelijkse 40 mg behandeling dan wel 80 mg eenmaal per twee weken zorgvuldig te worden afgewogen nadat de dosering is verhoogd (zie rubriek 5.1). Als de respons voldoende is bij 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Hidradenitis suppurativa

Het aanbevolen Hulio-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 (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 injecties van 40 mg op één dag). Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met Hulio worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Hulio 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 Hulio 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).

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

De ziekte van Crohn

Het aanbevolen Hulio 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 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 Hulio en tekenen en symptomen van de ziekte terugkeren, Hulio 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 verminderde respons ervaren op Hulio 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering naar elke week Hulio 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. Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen Hulio inductiedoseringschema 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 verminderde respons ervaren op Hulio 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosering naar elke week 40 mg Hulio of 80 mg eenmaal per twee weken.

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

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Uveïtis

De aanbevolen dosering Hulio 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 de start van behandeling met uitsluitend adalimumab. Behandeling met Hulio 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 Hulio.

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

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Juvenile idiopathische artritis

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

De aanbevolen dosis Hulio voor patiënten met polyarticulaire juvenile idiopathische in de leeftijd vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 1). Hulio wordt eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie.

Tabel 1: Hulio-dosis voor patiënten met polyarticulaire juvenile idiopathische artritis

Patiëntgewicht	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. Voortgezette 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Tabel 2: Hulio-dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

Patiëntgewicht	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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Arthritis psoriatica en axiale spondylartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

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

Juvenile plaque-psoriasis

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

Tabel 3: Hulio dosis voor kinderen met plaque-psoriasis

Patiëntgewicht	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

Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen 16 weken.

Als herbehandeling met Hulio 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm 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 in 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 Hulio 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 Hulio 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 kunnen indien nodig tijdens de behandeling met Hulio worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Hulio 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 wordt onderbroken, kan er indien nodig opnieuw worden gestart met Hulio.

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 met deze indicatie.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juvenile ziekte van Crohn

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

Tabel 4: Hulio-dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Patiënt-gewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf 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.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juvenile colitis ulcerosa

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

Tabel 5. Hulio-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 in week 2 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag)	80 mg eenmaal per twee weken

*Pediatrische patiënten die 18 jaar worden tijdens behandeling met Hulio 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 Hulio bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

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

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

Tabel 6: Hulio-dosis voor kinderen met uveïtis

Patiëntgewicht	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 Hulio-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 Hulio 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).

Hulio kan in andere sterkten en/of farmaceutische vorm beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Wijze van toediening

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

Er is een 40 mg injectieflacon voor kinderen beschikbaar voor patiënten bij wie minder dan de volledige dosis van 40 mg toegediend moet worden.

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

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het partijnummer van het toegediende product duidelijk geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die Tumornecrosefactor (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 adalimumab. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Hulio 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 Hulio te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie *Andere opportunistische infecties*).

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Hulio, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Hulio 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 adalimumab overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gebruik van gelijktijdig toegediende 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 Hulio 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 patiëntenherinneringskaart. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals-negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral bij ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

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

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Hulio 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 Hulio gestart worden met antituberculeuze behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Hulio bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculostest 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 onder 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 Hulio tekenen/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 zijn 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 tekenen 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 Hulio 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 zoals 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 adalimumab 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 Hulio nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord 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 Hulio 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 multipale sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van adalimumab wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Hulio 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 Hulio-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 bijwerking optreedt, dient de toediening van Hulio 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, monocyt/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 postmarketing 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 postmarketinggevallen 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 Hulio kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

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

Alle patiënten, maar in het bijzonder patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met Psoralen + ultraviolet licht A (PUVA) behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Hulio te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom huidkanker. Er zijn ook 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 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 bipten.

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 adalimumab gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Hulio dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valent pneumokokkenvaccinatie en de influenza trivalent virusvaccinatie 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 vaccinatie-richtlijnen.

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 adalimumab bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Adalimumab is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Hulio moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Hulio kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met adalimumab op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Hulio symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Hulio 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 gevonden zijn met de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten in vergelijkbare toxiciteiten resulteren. 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 gelimiteerde ervaring met de veiligheid van chirurgische procedures 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 adalimumab gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunne darmobstructie

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

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

Natrium

Dit geneesmiddel 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 arthritis 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 adalimumab en anakinra wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

De combinatie van adalimumab en abatacept wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4)

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 Hulio-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 geïncludeerd 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. Het primaire eindpunt was de prevalentie van ernstige geboortefwijkingen. Het percentage zwangerschappen dat eindigde met de geboorte van minstens één levend geboren kind met een ernstige geboortefwijking 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% CI 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% CI 0,31-4,16). De gecorrigeerde OR (rekening houdend met verschillen in baselinekarakteristieken) was 1,10 (95% CI 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 geboortefwijkingen, 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 $TNF\alpha$, 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 voor 5 maanden na de laatste injectie 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. Adalimumab 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

Hulio kan een klein effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Hulio (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 belangrijkste gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis, 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 spondylitis ankylopoetica (AS)), arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

Het deel van de patiënten dat de behandeling staakte omwille van bijwerkingen tijdens het dubbelblinde gecontroleerde deel van de belangrijkste onderzoeken 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 en hepatosplenisch T-cellymfoom (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

In 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 in tabel 7 hieronder: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) 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)
	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), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis ¹⁾
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epitheelcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom**
	zelden	leukemie ¹⁾
	niet bekend	hepatosplenisch T-cel lymfoom 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	hypersensitiviteit, 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, dehydratie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
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
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie ¹⁾ , interstitiële longaandoening, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), pneumonitis, pleurale effusie ¹⁾

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	zelden	pulmonale fibrose ¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	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-immuun hepatitis 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
	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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatininefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematoses
	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, koorts ¹⁾
	soms	ontsteking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	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 belangrijkste 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-control kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de belangrijkste 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-control behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties 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-control 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 miliair 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 kan 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 onderzoek met adalimumab 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 belangrijke adalimumab onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, anders 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 (gemiddelde 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 gemiddelde 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 incidentie van spontaan gerapporteerde 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 postmarketinggevallen 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-control behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleaire-antilichaamtiter hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met adalimumab behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis en arthritis psoriatica onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met reumatoïde artritis en arthritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 met adalimumab kwamen geen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 2 tot 4 jaar.

In de 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 2,6% (5/192) van de patiënten van wie er 4 in de uitgangssituatie gelijktijdig immunosuppressiva toegediend kregen.

In de 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 ≥ 3 x ULN 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 ≥ 3 x ULN 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 ≥ 3 x ULN 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 166,5 dagen en 105,0 dagen in respectievelijk patiënten die werden behandeld met adalimumab en patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van ≥ 3 x ULN 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-immuun hepatitis 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

Hulio is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://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 erythrocyten (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 TNF α . 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 antireumatische middelen niet geslaagd was en bij wie methotrexaat in wekelijkse doseringen van 12,5 tot 25 mg (10 mg indien intolerant voor methotrexaat) onvoldoende werkzaamheid vertoonde en bij wie de methotrexaatdosering constant bleef op eenmaal per week 10 tot 25 mg. 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 antireumatische middelen niet geslaagd was. Doses van 20 of 40 mg adalimumab werden gedurende 26 weken eenmaal per week, of eenmaal per twee weken, met de andere weken placebo, toegediend door subcutane injectie; placebo

werd gedurende dezelfde periode eenmaal per week gegeven. Er waren geen andere antireumatische middelen 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 tot maximaal 10 jaar.

In RA onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten van ≥ 18 jaar met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis. De patiënten konden ofwel nog geen antireumatische middelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande rheumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflunomide, 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 volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve kort bestaande reumatoïde artritis (gemiddelde ziekte duur minder dan 9 maanden). Deze studie evalueerde de doelmatigheid van adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken/methotrexaat combinatie therapie, adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken monotherapie en methotrexaat monotherapie bij vermindering van de tekenen 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 tot 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 20, 50 en 70 was in 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)

Response	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%
ACR 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 extensie van het RA onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. 114 van de 207 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 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 een 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-naïeve waren, leidde de combinatie therapie van adalimumab met methotrexaat tot een sneller 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
ACR 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 extensie van RA onderzoek V, bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken gingen 170 patiënten door met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken 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 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, de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingsscore (JSN). Adalimumab /methotrexaat patiënten vertoonden minder radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 10).

In de open-label extensie van RA onderzoek III werd de remming van de progressie 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% betrouwbaarheidsinterval^b)	p-waarde
Totale Sharp-score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Erosie-score	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% betrouwbaarheids- interval)	Adalimumab /MTX n = 268 (95% betrouwbaarheids- interval)	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
Erosie-score	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 gebruik 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 vanaf uitgangsniveau in de aangepaste Totale Sharp-score $\leq 0,5$) significant hoger met 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 extensie van RA onderzoek V, was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste Totale Sharp score bij oorspronkelijk gerandomiseerde patiënten met methotrexaat monotherapie, adalimumab monotherapie en de adalimumab /methotrexaat combinatietherapie respectievelijk 10,8, 9,2 en 3,9. 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 het Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt op 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 520 weken (120 maanden) 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 toonde de verbetering in de HAQ disability index en het fysieke gedeelte van de SF 36 een grotere verbetering ($p < 0,001$) 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 actieve 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 antireumatica die de ziekte beïnvloeden, en 37 (9,4%) patiënten met glucocorticoïden. De blinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin de patiënten adalimumab 40 mg eenmaal in de twee weken subcutaan kregen toegediend voor nog eens 28 weken. Personen ($n = 215$, 54,7%) die ASAS 20 niet binnen 12, 16 of 20 weken bereikten, kregen kortdurend 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 met 315 patiënten, toonden de resultaten statistisch significante verbetering van de tekenen en symptomen van spondylitis ankylopoetica bij patiënten die adalimumab werden behandeld in vergelijking tot placebo.

Een eerste significante reactie werd in week 2 waargenomen en hield gedurende 24 weken aan (tabel 12).

Tabel 12: Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd AS onderzoek – Onderzoek I
Vermindering van tekenen 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

Met adalimumab behandelde patiënten hadden een significante verbetering in week 12 die tot in week 24 aanhield in zowel de SF36 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. Bij het nr-axSpA II-onderzoek werd de behandeling gestopt bij nr-axSpA patiënten die tijdens de open-label behandeling met adalimumab remissie hadden bereikt.

Nr-axSpA I-onderzoek

In het nr-axSpA I-onderzoek werd adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken onderzocht bij 185 patiënten in een gerandomiseerd, 12 weken durend dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 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 response hadden op of intolerantie voor ≥ 1 NSAID's of een contra-indicatie 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 tekenen 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 spondylarthritis internationale gemeenschap (Assessment of Spondyloarthritis International Society)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gemiddelde verandering 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 tekenen 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.

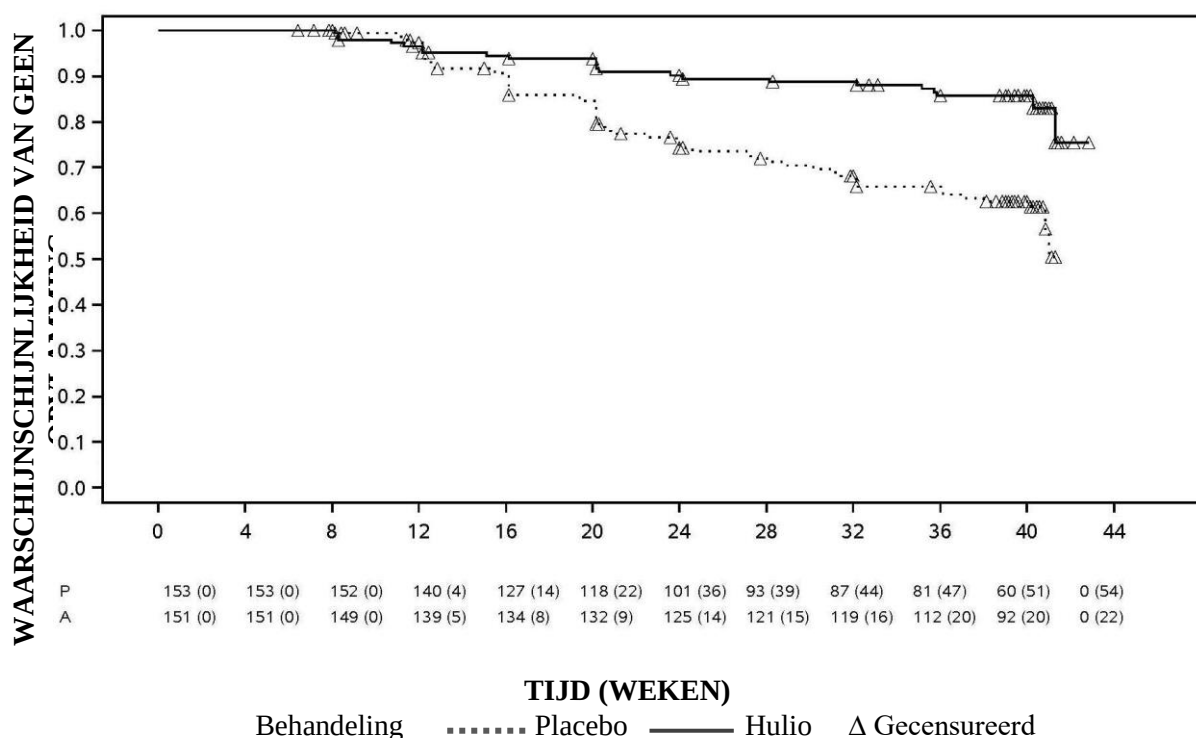
Nr-axSpA II-onderzoek

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 met een contra-indicatie 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 ten minste 12 weken lang adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken als rescue medicatie gebruiken.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage patiënten zonder opvlamming in week 68 van het onderzoek. Een opvlamming werd gedefinieerd als ASDAS $\geq 2,1$ 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 groep die stopte met de behandeling, voltooiden 65 patiënten een periode van 12 weken met adalimumab als rescue medicatie. Van hen bereikten 37 patiënten (56,9%) opnieuw remissie 12 weken nadat ze opnieuw begonnen waren met de open-label behandeling (ASDAS < 1,3).

In week 68 vertoonden patiënten die onafgebroken met adalimumab behandeld waren een statistisch significant grotere verbetering in de tekenen en symptomen van actieve nr-axSpA in vergelijking met patiënten die waren gestopt met de behandeling gedurende de dubbelblinde periode van het onderzoek (tabel 14).

Tabel 14: Werkzaamheidsrespons in placebogecontroleerde periode van nr-axSpA II-onderzoek

Dubbelblind Respons	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 Assessment 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 $\geq$ 1,3 maar $<$ 2,1 tijdens twee opeenvolgende bezoeken.

***, ** Statistisch significant bij respectievelijk $p < 0,001$, $< 0,01$, voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo.

Arthritis psoriatica

Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken, werd onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig actieve arthritis 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 en van welke groep ongeveer 50% methotrexaat gebruikten. In PsA onderzoek II, met een duur van 12 weken, werden 100 patiënten behandeld die een onvoldoende respons hadden op DMARD-therapie. Na beëindiging van beide onderzoeken werden 383 patiënten geïnculdeerd 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 spondylitis-achtige arthritis psoriatica door het geringe aantal patiënten dat onderzocht is.

Tabel 15: ACR-respons in placebogecontroleerde onderzoeken bij arthritis 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%***	Nvt	Nvt
ACR 50				
Week 12	4%	36%***	2%	25%***
Week 24	6%	39%***	Nvt	Nvt
ACR 70				
Week 12	1%	20%***	0%	14%*
Week 24	1%	23%***	Nvt	Nvt

*** $p < 0,001$ voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo

* $p < 0,05$ voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo

Nvt Niet van toepassing

ACR-responses in PsA onderzoek I waren vergelijkbaar, met en zonder gelijktijdige methotrexaat therapie. ACR-responses werden behouden in het open-label extensieonderzoek tot 136 weken.

Radiologische veranderingen werden beoordeeld in de onderzoeken bij arthritis psoriatica. Röntgenfoto's van handen, polsen en voeten werden gemaakt in de uitgangssituatie en in week 24 gedurende 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 Total 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 $\pm$ standaarddeviatie) $0,8 \pm 2,5$ in de placebogroep (in week 24) in vergelijking met $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) in de adalimumab-groep (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 ($\geq 10\%$ 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 geïnccludeerd in Psoriasisonderzoek 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 (Psoriasis onderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis 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), behandelperiode B in en kregen eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab (open-label). Patiënten die in week 33 nog steeds $\geq$ 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 geïnccludeerde 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 van vergelijking van adalimumab met MTX na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een $\geq$ 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 additionele weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in Psoriasisonderzoek 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 tabel 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 versus placebo

*om de week

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 versus placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab versus methotrexaat

^c $p < 0,01$ adalimumab versus placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab versus 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 geïnccludeerd 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 233 PASI 75 responders in week 16 en week 33 werden 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 74,7% respectievelijk 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, waren de responspercentages van PASI 75 en PGA schoon of minimaal bij deze patiënten 69,6% respectievelijk 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 ervoer 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] en 88,8% [95/107] voor patiënten die wel respectievelijk 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 psychische 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.

Psoriasis onderzoek 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 voetsoriasis. 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. Op week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen een PGA van “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. Het nagelpsoriasis onderzoek bevatte 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 ($BSA \geq 10\%$ (60% van de patiënten) en $BSA < 10\%$ en $\geq 5\%$ (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
$\geq$ 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
Veranderingspercentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab vs. placebo

Patiënten die met adalimumab waren behandeld 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 extensieonderzoek 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 abscessen 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 van week 4 tot week 11 eenmaal per week 40 mg. 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 van week 4 tot week 11 eenmaal per week 40 mg. 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 van week 12 tot week 35 placebo). 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 abscessen en drainerende fistels vastgesteld met behulp van de *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; minimaal 50% afname in het totale aantal abscessen en inflammatoire noduli en geen stijging in aantal abscessen 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 waren geïncludeerd in de studie 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 opvlaming 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 eenmaal per week	Placebo	Adalimumab 40 mg eenmaal per week
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (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 abscessen 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 abscessen (respectievelijk 23,0% en 11,4%) en drainerende fistels (respectievelijk 30,0% en 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 op 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 op week 24 en 36 nadat na adalimumab op 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 het verliezen van de respons of geen verbetering moesten de onderzoeken verlaten en werden gerekend onder de non-responders.

Onder de patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op week 12 en met voortzetting van de wekelijkse dosering van adalimumab, was het HiSCR-percentages 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.

Onder patiënten bij wie de adalimumab -behandeling op week 12 was 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%).

De 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 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 80 mg open-label 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.

CD onderzoek I en CD onderzoek II inductie van remissie en responspercentages 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 werd 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 voor ≥ 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 voor ≥ 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

Onder 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 wijzen erop 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 respectievelijk 88 en 189 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij respectievelijk 102 en 233 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 tot ernstig 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 of in week 0 en in week 2 placebo te krijgen, of in week 0 160 mg adalimumab gevolgd door 80 mg in week 2, of in week 0 80 mg adalimumab 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 met geen 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 en 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 dan 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%*
Steroïde-vrije remissie voor ≥ 90 dagen ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
Week 8 en 52		
Aanhoudende respons	12%	24%**
Aanhoudende remissie	4%	8%*
Aanhoudende mucosale genezing	11%	19%*

Klinische remissie is Mayo-score ≤ 2 met geen subscore > 1 ;

Klinische respons is een daling ten opzichte van baseline in Mayo score ≥ 3 punten en $\geq 30\%$ plus een daling ≥ 1 in de rectale bloedingssubscore [RBS] of een absolute RBS van 0 of 1;

* $p < 0,05$ voor Hulio vs. placebo paarsgewijze vergelijking van proporties

** $p < 0,001$ voor Hulio vs. placebo paarsgewijze vergelijking van proporties

^a Van degenen die bij aanvang corticosteroïden kregen

Van de patiënten met een respons op 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, werd in week 52 bij 3% op placebo en bij 10% op adalimumab remissie bereikt.

Patiënten uit de onderzoeken UC-I en UC-II hadden de mogelijkheid om naar een open-label langetermijnextensieonderzoek (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 de werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze uveïtis intermediair, uveïtis posterior en panuveïtis, in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II), met uitzondering van patiënten met geïsoleerde uveïtis anterior. Patiënten kregen placebo of adalimumab in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. Gelijktijdige vaste doses van één niet-biologisch immunosuppressivum werden toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten geëvalueerd met actieve uveïtis 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 geëvalueerd met inactieve uveïtis 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 multi-component resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, anterior kamer (AC) cel grade, glasvocht haze (VH) grade en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

Patiënten die studies UV I en UV II voltooid hadden, kwamen in aanmerking voor deelname aan een ongecontroleerd aanvullend langetermijnonderzoek met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. Patiënten mochten doorgaan met de studiemedicatie na week 78 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 onderzoek UV I en UV II

Analyse behandeling	n	Falen n (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR ^a	CI 95% voor HR ^a	P-waarde ^b
Tijd tot het falen van de behandeling op 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 het falen van de behandeling op of na week 2 in studie UV II						
Primaire analyse (ITT)						

Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

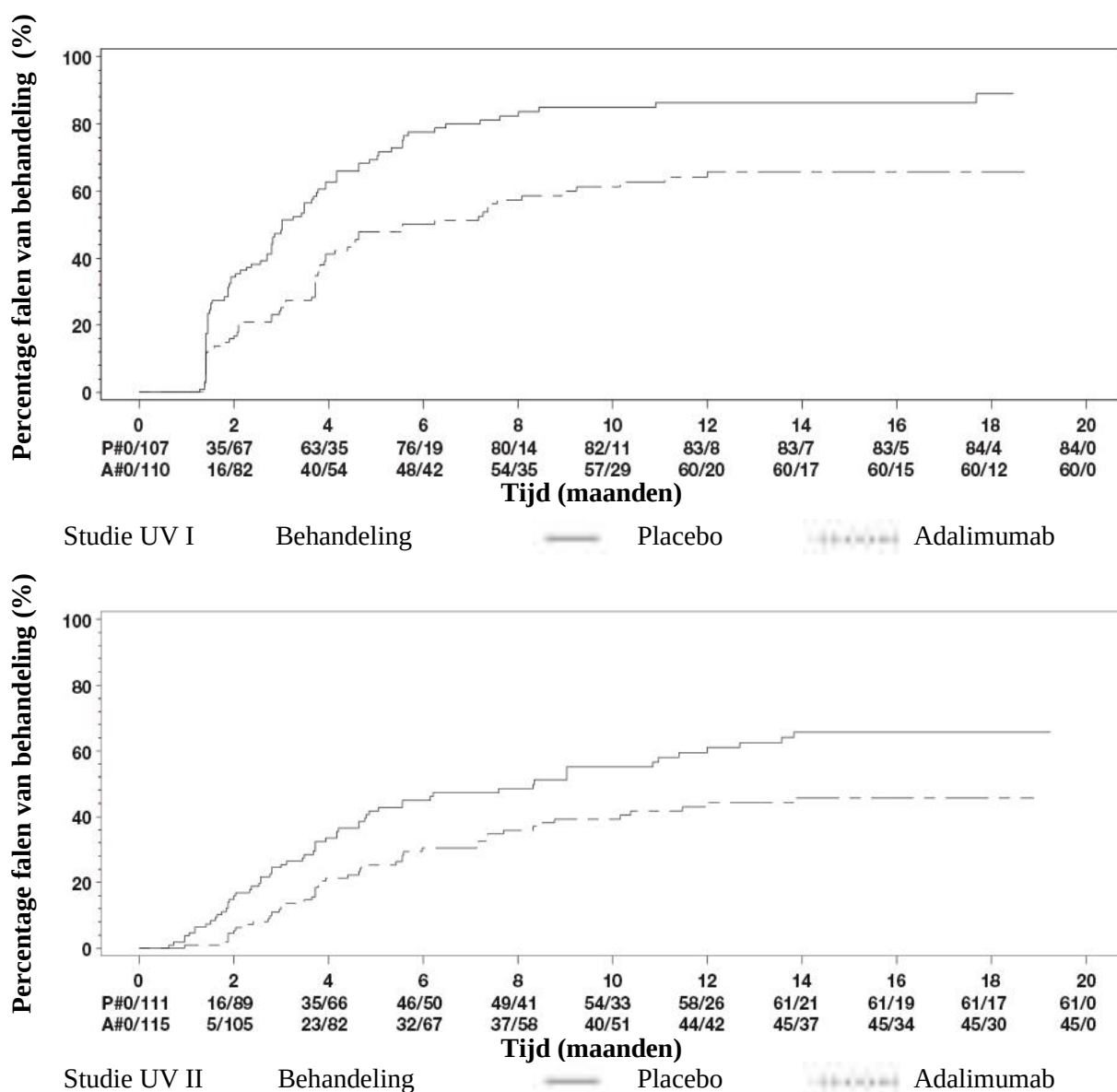
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

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

^b 2-zijdige *P*-waarde uit de log-rank test.

^c NE = 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 op of na week 6 (studie UV I) of week 2 (studie UV II)



N.B.: 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 elk onderdeel 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 ongecontroleerde langetermijnextensie van studies UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of door complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie); zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 (74%) evalueerbare patiënten 78 weken open-label adalimumab behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior kamer (AC) cel grade $\leq 0,5+$, glasvocht haze (VH) grade $\leq 0,5+$) met een gelijktijdig toegediende dosis steroïd $\leq 7,5$ mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroïden latent. 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 na deze tijd 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 de geestelijke gezondheid in studie UV II. Gezichtsvermogen-gerelateerde effecten waren niet getalsmatig 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

Anti-adalimumab-antilichamen kunnen zich ontwikkelen gedurende 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 negatief of positief, polyartritis en uitgebreide oligoartritis).

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind parallellegroeponderzoek in meerdere centra waaraan 171 kinderen (4-17 jaar oud) 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 adalimumab gedisccontinueerd. De doseringen NSAID's (niet steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) en/of prednison ($\leq 0,2$ 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/m² tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase worden 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 in de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna nog gedurende 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m² tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van $\geq 30\%$ 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/m² lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg eenmaal per twee weken als een 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 (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen) 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 gedurende 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/m² 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/m² BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was het percentage 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 percentage verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumab-groep ten opzichte van -11,6% (mediane percentage 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 adalimumab-groep 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 vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrische patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaque-psoriasis (gedefinieerd als PGA $\geq$ 4 of > 20% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) of > 10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) met erg dikke laesies of PASI $\geq$ 20 of $\geq$ 10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle waren gebracht met topische 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). Op week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrespons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of MTX.

Tabel 27: Juvenile 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 controle op de ziekte (bijv. 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 adalimumab wezenlijk vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen bij dezelfde blootstelling. 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).

Juvenile ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en voortgezette behandeling 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 immunomodulator). Patiënten konden ook eerder respons hebben verloren 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 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 corticosteroiden of immunomodulatoren 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 immunomodulatoren en fistelremissie

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken	p-waarde¹
Discontinuering corticosteroïden	N = 33	N = 38	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immunomodulatoren²	N = 60	N = 57	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie³	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 gedisccontinueerd op of na week 26 na besluit 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 kwaliteit van leven parameters vanaf baseline waargenomen (waaronder IMPACT III).

Honderd patiënten (n = 100) uit het onderzoek bij juveniele patiënten met de ziekte van Crohn namen 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 hielden 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-labelbehandeling 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 $\geq 30\%$ 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 het ontvangen van 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 $\text{PMS} \leq 2$ 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 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 $\geq 30\%$ ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing volgens FMS (gedefinieerd als Mayo-endoscopie subscore ≤ 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 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 $\geq$ 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 het eindpunt 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, en 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

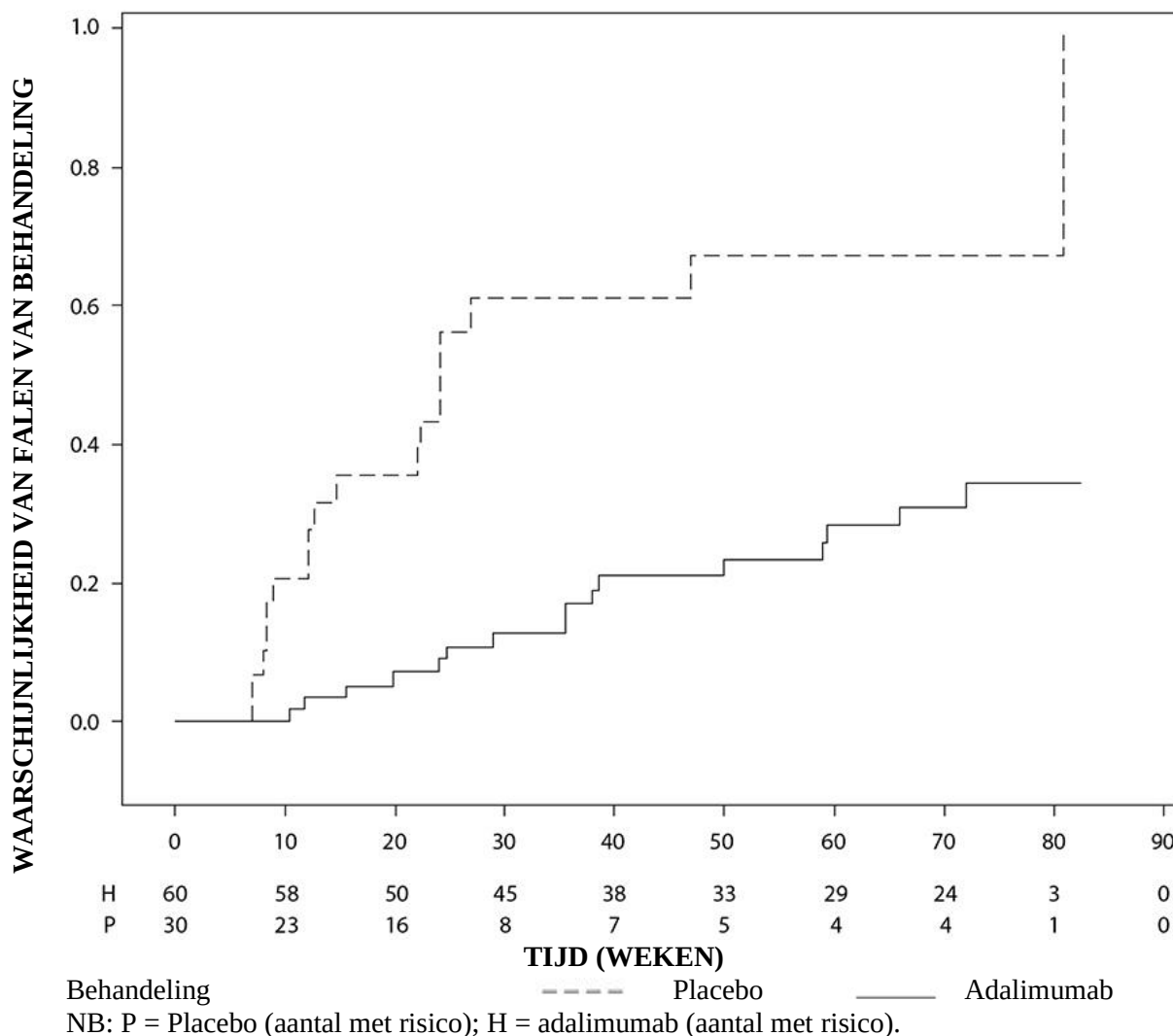
actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveitis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling met methotrexaat. Patiënten kregen ofwel placebo of 20 mg adalimumab (indien < 30 kg) of 40 mg adalimumab (indien $\geq$ 30 kg) om de twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

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 van 75% ten opzichte van placebo, zoals blijkt uit de hazard ratio (HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

Figuur 3: Kaplan-Meier-curves tonen een samenvatting van de tijd tot falen van de behandeling in de studie naar pediatrische uveïtis



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 geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken bedroeg 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 (V_{ss}) 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 na subcutane toediening van 20, 40 en 80 mg eenmaal per twee weken en eenmaal per week bij benadering evenredig met de dosering toe.

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $10,9 \pm 5,2$ 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/m² adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 op week 24) van adalimumab in serum $8,8 \pm 6,6$ µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en $11,8 \pm 4,3$ 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 ($\pm$ SD) steady-state dalconcentratie in week 68, $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5 µg/ml gedurende behandeling met monotherapie 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 $\pm$ SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer $7,4 \pm 5,8$ 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 juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Het aanbevolen doseringsschema voor HS bij adolescenten is eenmaal per twee weken 40 mg. 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 de 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 gedurende 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 gedurende 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 pediatrie patiënten met matige 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 ($\pm$ SD) serum adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren $15,7 \pm 6,6$ µg/ml voor patiënten ≥ 40 kg (160/80 mg) en $10,6 \pm 6,1$ µg/ml voor patiënten < 40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde ($\pm$ SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering $9,5 \pm 5,6$ µg/ml en voor de groep met lage dosering $3,5 \pm 2,2$ µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gedurende 52 weken gehandhaafd bij patiënten die 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 ($\pm$ SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, wekelijks) en $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, wekelijks).

Bij patiënten met colitis ulcerosa worden bij de 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 gedurende 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 pediatrie patiënten met colitis ulcerosa was de gemiddelde steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum $5,01 \pm 3,28$ µg/ml in week 52. Bij patiënten die eenmaal per week 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) kregen, was de gemiddelde ($\pm$ SD) steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum $15,7 \pm 5,60$ 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 uveïtis patiënten 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 blootstellingsgegevens beschikbaar betreffende het gebruik van de 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 tussen 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 respectievelijk 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 met gegevens van meer dan 1.300 RA patiënten gaven een trend te zien in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, leken 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 tonen geen speciale risico's aan voor mensen, uitgaande van onderzoek van de toxiciteit bij enkele dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering en de genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij Cynomolgus-aperen 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, omwille van het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit met knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mononatriumglutamaat
Sorbitol (E420)
Methionine
Polysorbaat 80
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Water voor injectie

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 Hulio voorgevulde spuit of voorgevulde pen mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25 °C gedurende maximaal 8 weken. De voorgevulde spuit of voorgevulde pen moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 8 weken wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met een automatische naaldbeschermer. De spuit is gemaakt van cyclo-olefinpolymeer plastic met een dop (chloorbutyl rubber) en een naald (roestvrij staal) met een naalddop (butyl/dieën mengsel van polymeer and polypropyleen).

Verpakkingen van:

- 1 voorgevulde spuit (met 2 alcoholdoekjes)
- 2 voorgevulde spuit (met 2 alcoholdoekjes)
- 4 voorgevulde spuit (met 4 alcoholdoekjes)
- 6 voorgevulde spuit (met 6 alcoholdoekjes)
- 1 voorgevulde spuit
- 2 voorgevulde spuit
- 4 voorgevulde spuit
- 6 voorgevulde spuit

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bevat een voorgevulde spuit. De spuit in de pen is gemaakt van cyclo olefin polymeer plastic met een dop (chloorbutyl rubber) en een naald (roestvrij staal) met een naalddop (butyl/dieën mengsel van polymeer and polypropyleen).

Verpakkingen van:

- 1 voorgevulde spuit (met 2 alcoholdoekjes)
- 2 voorgevulde spuit (met 2 alcoholdoekjes)
- 4 voorgevulde spuit (met 4 alcoholdoekjes)
- 6 voorgevulde spuit (met 6 alcoholdoekjes)
- 1 voorgevulde spuit
- 2 voorgevulde spuit
- 4 voorgevulde spuit
- 6 voorgevulde spuit

Niet alle genoemde 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

EU/1/18/1319/001 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/002 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/003 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/0011

EU/1/18/1319/0012

EU/1/18/1319/0013

EU/1/18/1319/0014 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/0015

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/18/1319/004 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/005 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/006 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/0016

EU/1/18/1319/0017

EU/1/18/1319/0018

EU/1/18/1319/0019 (met alcoholdoekjes)

EU/1/18/1319/0020

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2018.

Datum van laatste verlening van de vergunning: 3 augustus 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) 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(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Kyowa Kirin Co., Ltd.
Takasaki Plant
100-1 Hagiwara-machi
Takasaki
Gunma
370-0013
Japan

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ierland

Mylan Germany GmbH
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v. d. Höhe
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**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 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**

Voorafgaand aan het in de handel brengen van Hulio in elke lidstaat dient de houder van de handelsvergunning (vergunninghouder) de inhoud en lay-out van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma, overeen te komen met de nationale bevoegde instantie. Het educatieprogramma bestaat uit een patiëntenherinneringskaart.

De patiëntenherinneringskaarten (volwassenen en kinderen) bevatten de volgende essentiële elementen:

- ernstige infecties
- tuberculose
- kanker
- problemen met het zenuwstelsel
- vaccinaties

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hulio 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 20 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mononatriumglutamaat, sorbitol (E420), methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injecties. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

2 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik

Voor eenmalig gebruik.
Voor gebruik bij kinderen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

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

EU/1/18/1319/009 1 pack
EU/1/18/1319/010 2 pack

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Hulio 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D BARCODE

2D barcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIE KENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE INJECTIESPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Hulio 20 mg injectievloeistof
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING- INJECTIEFLACON 1 STUKS VERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hulio 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mononatriumglutamaat, sorbitol (E420), methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon

1 steriele injectiespuit

1 steriele naald

1 steriele injectieflaconadapter

2 alcoholdoekjes

[Tekst op het systeemvak in de verpakking:]

Hulio

Injectieflacon

Injectiespuit

Naald

Injectieflaconadapter

Productfolder

Alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor subcutaan gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/008

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hulio 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
BUITENVERPAKKING- INJECTIEFLACON MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hulio 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mononatriumglutamaat, sorbitol (E420), methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 2 verpakkingen met elk 1 injectieflacon

Elke verpakking bevat:

1 injectieflacon

1 steriele injectiespuit

1 steriele naald

1 steriele injectieflaconadapter

2 alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Elke verpakking is voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/007 2 injectieflacons (2 verpakkingen met 1 stuks)

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Hulio 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 BINNENVERPAKKING- INJECTIEFLACON MULTI VERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hulio 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)
--

Eén injectieflacon van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mononatriumglutamaat, sorbitol (E420), methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon
1 steriele injectiespuit
1 steriele naald
1 steriele injectieflaconadapter
2 alcoholdoekjes
Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

[Tekst op het systeemvak in de verpakking:]

Hulio
Injectieflacon
Injectiespuit
Naald
Injectieflaconadapter
Productfolder
Alcoholdoekjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Subcutaan gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/007

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hulio 40 mg/0,8 ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hulio 40 mg/0,8 ml injectie
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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING-VOORGEVULDE SPIJT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mononatriumglutamaat, sorbitol (E420), methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

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

1 voorgevulde spuit

2 voorgevulde spuiten

4 voorgevulde spuiten

6 voorgevulde spuiten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/001 verpakking van 1 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/002 verpakking van 2 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/003 verpakking van 6 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/011 verpakking van 1
EU/1/18/1319/012 verpakking van 2
EU/1/18/1319/013 verpakking van 4
EU/1/18/1319/014 verpakking van 4 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/015 verpakking van 6

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Hulio 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

INJECTIESPUIT ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hulio 40 mg injectie
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING-VOORGEVULDE PEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén voorgevulde pen van 0,8 ml bevat 40 mg adalimumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook: mononatriumglutamaat, sorbitol (E420), methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie. Zie voor meer informatie de bijsluiter.

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

1 voorgevulde pen

2 voorgevulde pennen

4 voorgevulde pennen

6 voorgevulde pennen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
De pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1319/004 verpakking van 1 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/005 verpakking van 2 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/006 verpakking van 6 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/016 verpakking van 1
EU/1/18/1319/017 verpakking van 2
EU/1/18/1319/018 verpakking van 4
EU/1/18/1319/019 verpakking van 4 (met alcoholdoekjes)
EU/1/18/1319/020 verpakking van 6

13. PARTIJNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Hulio 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

VOORGEVULDE PEN ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hulio 40 mg injectie
adalimumab
Subcutaan gebruik
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

4. PARTIJNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hulio 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit adalimumab

<

Lees goed de hele bijsluiter voordat u uw kind dit geneesmiddel geeft, want er staat belangrijke informatie in voor hem/haar.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een patiëntenherinneringskaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat uw kind Hulio gaat gebruiken en tijdens de therapie met Hulio. Houd deze patiëntenherinneringskaart altijd bij u of uw kind tot 4 maanden na de laatste injectie van Hulio bij uw kind.
- 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 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 u 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 Hulio 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
7. Instructie voor gebruik

1. Wat is Hulio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hulio bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat werkt op het immuunsysteem (afweersysteem) van uw lichaam.

Hulio is bedoeld voor het behandelen van de onderstaande ontstekingsziekten:

- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Enthesitis-gerelateerde artritis
- Juveniele plaquepsoriasis
- Juveniele ziekte van Crohn
- Juveniele uveïtis

De werkzame stof in Hulio, adalimumab, is een monoklonaal antilichaam. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die zich binden aan een specifiek doeleiwit.

Het doeleiwit van adalimumab is een ander eiwit genaamd tumornecrosefactor (TNF- α), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovengenoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF- α , zorgt Hulio voor een afname van het ontstekingsproces in 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.

Hulio wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij patiënten vanaf 2 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere antireumatische geneesmiddelen

krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Hulio krijgen om de polyarticulaire juveniele idiopathische artritis te behandelen.

Uw arts zal besluiten of Hulio alleen of in combinatie met methotrexaat gebruikt moet worden.

Enthesitis gerelateerde artritis

Enthesitis gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten en de aanhechtingsplaatsen van pezen aan de botten.

Hulio wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Hulio krijgen om de enthesitis gerelateerde artritis te behandelen.

Juveniele plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een huidaandoening met een ontstekingsreactie 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. Men denkt dat psoriasis wordt veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam, dat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Hulio wordt gebruikt voor het behandelen van ernstige, langdurige plaque psoriasis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar bij wie geneesmiddelen op de huid en UV-lichttherapieën niet goed werkten of die hier niet voor in aanmerking kwamen.

Juveniele ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Hulio wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige ziekte van Crohn bij kinderen en jongeren 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 Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van de ziekte te verminderen.

Juveniele uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsaandoening van bepaalde delen van het oog.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen vanaf 2 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis waarbij de voorkant van het oog door de ontsteking is aangetast.

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). Hulio werkt om deze ontsteking te verminderen.

Het is mogelijk dat uw kind eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van de ziekte te verminderen.

Hulio wordt gebruikt voor behandeling van:

- kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis, waarbij de voorzijde van het oog is ontstoken.

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, waaronder tuberculose (zie “Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als uw kind symptomen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- 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 “Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker, voordat dit middel gebruikt wordt.

Allergische reacties

- Als uw kind allergische reacties krijgt met symptomen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag, injecteer dan geen Hulio meer, maar neem direct contact op met de arts van uw kind aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als uw kind een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie op één plek in het lichaam (bijvoorbeeld een beenzweer), neem dan altijd contact op met de arts van uw kind voor de start van het gebruik van Hulio. Neem bij twijfel contact op met de arts van uw kind.
- Door het gebruik van Hulio kan uw kind makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer hij/zij problemen met de longen heeft. Deze infecties kunnen ernstig zijn, onder andere: tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën, of andere ongebruikelijke infecties veroorzakende organismen, en sepsis (bloedvergiftiging).
- In zeldzame gevallen kunnen deze infecties levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om de arts van uw kind symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Mogelijk zal de arts van uw kind tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.
- Informeer uw arts als uw kind verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties (zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose) vaak voorkomen.
- Informeer uw arts als uw kind infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Uw kind en zijn/haar dokter moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl uw kind met Hulio behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als uw kind verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Tuberculose (TB)

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal de arts van uw kind hem/haar onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat gestart wordt met de Hulio behandeling. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij de medische geschiedenis van uw kind zal worden doorgenomen en gepaste screeningtests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van zijn/haar borst (thorax) en een tuberculinetest). De

wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op de patiëntenherinneringskaart 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 Hulio dan niet.
- Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Hulio, zelfs wanneer uw kind preventief is behandeld tegen tuberculose.
- Wanneer uw kind tijdens of na deze therapie symptomen ontwikkelt van tuberculose (hoesten dat maar niet overgaat, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

Hepatitis B

- Informeer de arts van uw als hij/zij 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 reactivering van HBV-infectie veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV-infectie 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 Hulio gebruikt. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.

Demyeliniserende aandoeningen

- Als uw kind een demyeliniserende aandoening heeft of ontwikkelt (een ziekte die de isolerende laag rondom de zenuwen aantast, zoals multiple sclerose) zal de arts van uw kind beslissen of hij/zij Hulio kan (blijven) gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind als uw kind symptomen krijgt als veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Bepaalde vaccinaties bevatten levende maar verzwakte vormen van bacteriën of virussen die ziektes kunnen veroorzaken en deze mogen niet gegeven worden tijdens de Hulio-therapie.
- 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 Hulio-behandeling.
- Wanneer uw kind met Hulio werd behandeld tijdens haar zwangerschap, kan de baby van uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis die zij tijdens haar zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van de baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte stelt wanneer uw kind tijdens de zwangerschap Hulio heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer de baby van uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Het is belangrijk dat u de arts van uw kind 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 Hulio dan moet het verloop van zijn/haar hartfalen goed gecontroleerd worden door de arts. Als uw kind nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande symptomen

verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met de arts van uw kind.

Koorts, blauwe plekken, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat uw kind koorts heeft die niet overgaat, 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 kan besluiten de therapie te stoppen.

Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassen patiënten die adalimumab of andere TNF- α -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 (kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (kanker die de bloedcellen en het beenmerg aantast) te krijgen. Als uw kind Hulio gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een specifiek en ernstig type lymfoom waargenomen bij enkele patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met azathioprine of mercaptopurine. Informeer de arts van uw kind wanneer uw kind azathioprine of mercaptopurine met Hulio gebruikt.
- Gevallen van niet-melanoom huidkanker zijn voorgekomen bij patiënten die adalimumab gebruiken. Als nieuwe huidafwijkingen verschijnen tijdens of na de behandeling of als bestaande huidafwijkingen van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, gemeld bij patiënten met een specifiek soort longziekte, chronische obstructieve longziekte (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) die behandeld worden met een andere TNF- α -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 TNF- α -blokker voor uw kind geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met adalimumab leiden tot een lupusachtig syndroom. Neem contact op met uw arts als zich symptomen voordoen zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Hulio 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 aan de arts of apotheker van uw kind.

Uw kind mag Hulio niet samen met geneesmiddelen gebruiken die de werkzame stof anakinra of abatacept bevatten. De combinatie van Hulio met anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijke verhoogde risico op infecties, waaronder ernstige infecties en andere mogelijke farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met de arts van uw kind.

Hulio kan worden gebruikt in combinatie met methotrexaat of bepaalde ziektemodificerende antireumatische middelen (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten), corticosteroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

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 haar laatste Hulio-injectie.
- Als uw kind zwanger is, denkt dat ze zwanger is of zwanger wil worden, neem dan contact op met haar arts voordat ze dit geneesmiddel gebruikt.
- Hulio mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.
- Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboortefwijkingen bij moeders die tijdens de zwangerschap adalimumab hadden gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.
- Hulio kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap Hulio gebruikt, kan haar baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen.
- Het is belangrijk dat u de artsen van haar baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt van het gebruik van Hulio tijdens haar zwangerschap voordat de baby een vaccin krijgt toegediend. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek “Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hulio kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid van uw kind en het vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (vertigo) en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden nadat Hulio is gebruikt.

Hulio bevat natrium en sorbitol

Elke Hulio voorgevulde spuit bevat 19,1 mg sorbitol. Sorbitol is een bron van fructose. Als de arts van uw kind u heeft meegedeeld dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt of als bij uw kind erfelijke fructose-intolerantie (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met de arts van uw kind voordat u hem/haar dit middel geeft.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt uw kind dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts of apotheker van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts van uw kind of uw apotheker. Uw arts kan een andere sterkte van Hulio voorschrijven als uw kind een andere dosis nodig heeft.

Kinderen met juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar met een gewicht van 10 kg tot minder dan 30 kg:
De aanbevolen dosis Hulio is eenmaal per twee weken 20 mg.

Kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer:
De aanbevolen dosis Hulio is eenmaal per twee weken 40 mg.

Kinderen en jongeren met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar met een gewicht van 15 kg tot minder dan 30 kg:
De aanbevolen dosis Hulio is eenmaal per twee weken 20 mg.

Kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer:
De aanbevolen dosis Hulio is eenmaal per twee weken 40 mg.

Kinderen en jongeren met juveniele plaquepsoriasis

Kinderen en jongeren van 4 tot 17 jaar met een gewicht van 15 kg tot minder dan 30 kg:

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Daarna is de gebruikelijke dosis eenmaal per twee weken 20 mg.

Kinderen en jongeren van 4 tot 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer:

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Daarna is de gebruikelijke dosis eenmaal per twee weken 40 mg.

Kinderen en jongeren met juveniele ziekte van Crohn

Kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar met een gewicht tot minder dan 40 kg:

De gebruikelijke dosering is eerst 40 mg (als twee injecties van 20 mg op één dag), 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 vier injecties van 20 mg op één dag) gevolgd door 40 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosering eenmaal per twee weken 20 mg. Als de dosis niet goed genoeg werkt, kan de arts van uw kind de dosering verhogen naar wekelijks 20 mg.

Kinderen en jongeren van 6 tot 17 jaar met een gewicht van 40 kg of meer:

De gebruikelijke dosering is eerst 80 mg (als vier injecties van 20 mg op één dag), 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 (als acht injecties van 20 mg op één dag of vier injecties van 20 mg per dag gedurende twee opeenvolgende dagen) gevolgd door 80 mg (als vier injecties van 20 mg op één dag) twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken. Als de dosis niet goed genoeg werkt, kan de arts van uw kind de dosering verhogen naar wekelijks 40 mg, of eenmaal per twee weken 80 mg.

Kinderen en jongeren met juveniele uveïtis

Kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar met een gewicht tot minder dan 30 kg:

De gebruikelijke dosis Hulio is eenmaal per twee weken 20 mg in combinatie met methotrexaat.

Uw arts van uw kind kan ook een startdosis van 40 mg voorschrijven (als twee injecties van 20 mg op één dag) die één week voor de aanvang van de gebruikelijke, aanbevolen dosis kan worden toegediend. Het wordt aanbevolen Hulio te gebruiken in combinatie met methotrexaat.

Kinderen en jongeren van 2 tot 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer:

De gebruikelijke dosis Hulio is eenmaal per twee weken 40 mg in combinatie met methotrexaat.

De arts van uw kind kan ook een startdosis van 80 mg voorschrijven, die één week voor de aanvang van de gebruikelijke dosis van eenmaal per twee weken 40 mg kan worden toegediend. Het wordt aanbevolen Hulio te gebruiken in combinatie met methotrexaat.

Hoe en waar dient u Hulio toe?

Hulio wordt toegediend via een injectie onder de huid (door subcutane injectie).

Gedetailleerde instructies over hoe u Hulio moet injecteren, vindt u in “Instructie voor gebruik”.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u per ongeluk Hulio vaker bij uw heeft geïnjecteerd dan zou moeten, neem dan meteen contact op met de arts of apotheker van uw kind en vertel hem of haar dat uw kind te veel heeft

gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking of het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uw kind bent vergeten met Hulio te injecteren, zult u de injectie Hulio 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 Hulio moet worden besproken met de arts van uw kind. De symptomen van uw kind kunnen terugkeren wanneer gestopt wordt.

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 Hulio injectie.

Waarschuw meteen uw arts wanneer uw kind last heeft van de volgende symptomen van een allergische reactie of hartfalen:

- 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.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer uw kind één van de volgende verschijnselen vertoont:

- Teken van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren, verzwakt of moe voelen, hoest;
- Symptomen van zenuwaandoeningen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- Teken van huidkanker, zoals een bult of open zweer die niet geneest;
- Teken 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 geobserveerd zijn na behandeling met adalimumab.

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 van de 10 mensen):

- reacties op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, roodheid of jeuk);
- infecties van de ademhalingswegen (waaronder verkoudheid, loopneus, ontsteking van de neusbijholten, keelinfectie, longontsteking);
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag;
- pijn in de spieren, gewrichtsbanden, pezen en botten.

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 van de 10 mensen):

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza);
- darminfecties (waaronder gastro-enteritis);
- huidinfecties (waaronder cellulitis en gordelroos);
- oorontstekingen;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- milde allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of verdoofdheid;
- migraine;
- zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaiduizeligheid);
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- bloeduitstorting;
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- blauwe plekken;
- jeukende huiduitslag;
- jeuk, ontsteking van de huid (waaronder eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- overmatig zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis (rode, schilferende huid);
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- zwelling (oedeem);
- koorts;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken vergroot;
- vertraagd herstel.

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 van de 100 mensen):

- opportunistische 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;
- lymfoom (kanker van het lymfesysteem);
- melanoom;
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren aan kunnen tasten (meestal uit zich dit als een ontstekingsziekte, ook wel sarcoïdose genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- trillen of beven;
- neuropathie (zenuwaandoening);
- beroerte;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- onregelmatige 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);
- abnormale vochtophoping rond de longen;
- ontsteking van de alvleesklier;
- moeilijk slikken;
- zwelling van het gezicht (gezichtsoedeem);
- galblaasontsteking, galstenen;
- leververvetting;
- nachtzweeten;
- littekenvorming;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematoses (waaronder ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie;
- ontstekingen.

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 van de 1.000 mensen):

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast)
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipale sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals oogzenuwontsteking en Guillain-Barré-syndroom dat spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en het bovenlichaam kan veroorzaken);
- hartstilstand;
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long);
- darmperforatie;
- hepatitis (ontsteking van de lever);
- reactivatie van hepatitis B;
- auto-immuun hepatitis (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 (vroeg symptomen zijn onder andere algeheel ongemak, koorts, hoofdpijn en huiduitslag);
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- ontstoken huiduitslag;

- lupusachtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoidale huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hepatosplenisch T-cellymfoom (zeldzame kanker);
- 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 huiduitslag samen met spierzwakte;
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

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 doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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 Hulo voorgevulde spuit bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 25°C) gedurende maximaal 8 weken – zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de spuit binnen 8 weken 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 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 mononatriumglutamaat, sorbitol, methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie (zie rubriek 2 - Hulo bevat natrium en sorbitol).

Hoe ziet Hulio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hulio 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als een steriele oplossing van 20 mg adalimumab, opgelost in 0,4 ml heldere of enigszins doorschijnende, kleurloze tot licht bruine oplossing.

De Hulio voorgevulde spuit is gemaakt van kunststof, bevat een stop en een naald met een naalddop. Elke verpakking bevat 1 of 2 voorgevulde spuiten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Hulio is ook verkrijgbaar als injectieflacon voor gebruik bij kinderen, of als voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

Fabrikant

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ierland

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

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructie voor gebruik

Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door de arts of verpleegkundige van uw kind of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg geïnstrueerd

worden over het toedienen van de Hulio voorgevulde spuit. Raadpleeg de arts of verpleegkundige van uw kind als u iets niet begrijpt.

Laat uw kind zich niet zelf injecteren voordat u zeker weet dat hij/zij snapt hoe de injectie moet worden voorbereid en toegediend. Na een goede training in de injectietechniek kan de injectie zelf of door een andere persoon worden toegediend, bijvoorbeeld door een familielid of verzorger.

Elke voorgevulde spuit is voor eenmalig gebruik en bevat één dosis van 20 mg adalimumab.

Meng de Hulio-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u te helpen herinneren op welke dag(en) u Hulio moet injecteren, kunt u notities maken op een kalender of in een agenda.

Voordat u begint

Ga naar een rustige omgeving met een goed belicht, schoon en vlak werkoppervlak en zorg ervoor dat u alle benodigdheden heeft om uzelf te injecteren of om geïnjecteerd te worden.

Benodigdheden:

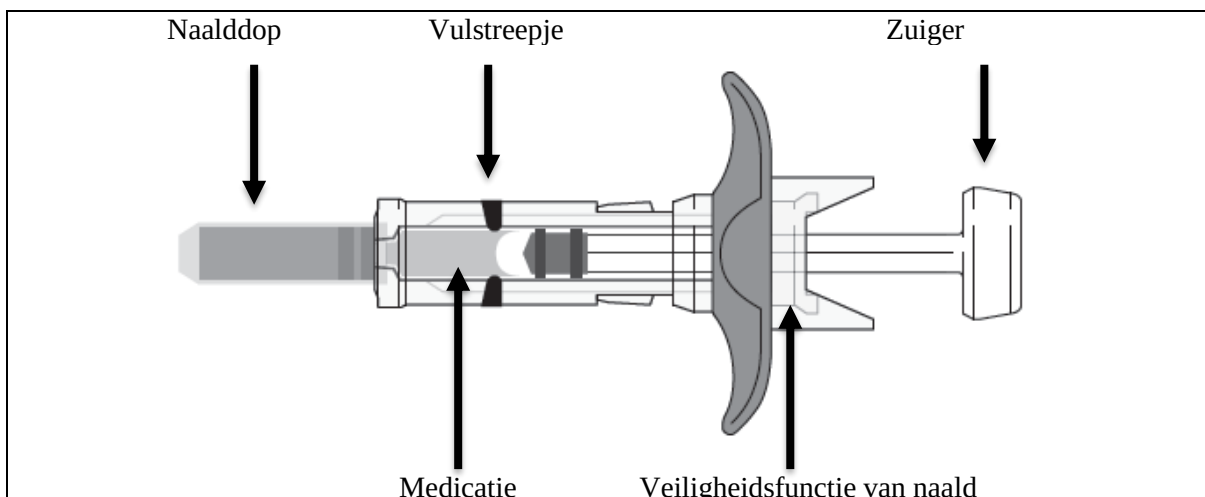
- 1 voorgevulde spuit
- 1 alcoholdoekje (niet meegeleverd in Hulio verpakking)
- 1 naaldencontainer (niet meegeleverd in Hulio verpakking)
- 1 gaasje of watje (niet meegeleverd in Hulio verpakking)

Als u niet beschikt over alle benodigdheden, vraagt u uw verpleegkundige of apotheker of zij deze kunnen leveren.

De voorgevulde spuit voorbereiden

De voorgevulde spuiten dienen in de koelkast te worden bewaard (tussen 2°C tot 8°C).

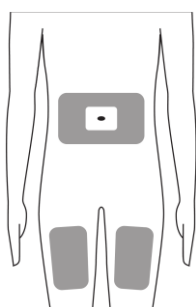
- Haal minstens 30 minuten van tevoren de voorgevulde spuit uit de koelkast zodat de inhoud op kamertemperatuur kan komen.
 - Gebruik GEEN warmtebronnen zoals magnetrons of heet water om de spuit op te warmen.
 - Plaats de spuit NIET terug in de koelkast nadat deze op kamertemperatuur is gekomen.
- Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum die op de spuit is geprint.
 - Gebruik de spuit NIET als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Controleer de spuit om te zien of het geneesmiddel het vulstreepje (bijna) bereikt (misschien moet u de spuit voorzichtig schudden om de vloeistof te kunnen zien), en om te zien of de vloeistof helder, kleurloos en vrij van deeltjes is.
 - Gebruik de spuit NIET als het geneesmiddel het vulstreepje niet bereikt.
 - Gebruik de spuit NIET als de vloeistof troebel of verkleurd is, of als er deeltjes zichtbaar zijn.



Injectiestappen

Volg elke keer dat u de voorgevulde spuit met Hulio gaat gebruiken de onderstaande stappen:

Stap 1 – Kies een injectieplaats en bereid deze voor



Buik of bovenbenen

De voorgevulde spuit met Hulio is bedoeld voor subcutane injectie. Injecteer in de buik of het bovenbeen.

U dient de injectieplaats steeds te wijzigen. Hierbij blijft u altijd op een afstand van minstens 3 cm van de vorige injectieplaats.

Als u in de buik gaat injecteren, kiest u een plaats op een afstand van minstens 5 cm van de navel.

- Injecteer NIET in een gebied waar de huid zeer doet, rood gekleurd is, blauwe plekken vertoont, of hard is.
- Injecteer NIET in littekens of striae.
- Als uw kind psoriasis heeft, injecteert u NIET in plekken waar de huid is opgezwollen, dik aanvoelt, of rood, schilferig of beschadigd is.
- Injecteer NIET door kleding heen. Rol kleding uit de weg die in contact kan komen met de injectieplaats.

Stap 2 – Was uw handen

Was uw handen met zeep en water.

Stap 3 – Bereid de injectieplaats voor

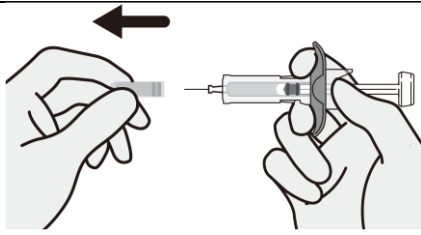
Veeg de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

- Wacht totdat het zelf droogt, blaas het niet droog.
- Raak deze plaats NIET meer aan voordat u de injectie toedient.

Stap 4 – Verwijder de naalddop

Verwijder de naalddop in een rechte beweging van de spuit. Er kunnen enkele druppels vloeistof uit de naald komen. Dit is normaal. Het is ook normaal om luchtbelletjes te zien.

- Verwijder de naalddop pas **VLAK VOOR** de injectie.



- Draai of buig de naalddop NIET bij het verwijderen, dit kan de naald beschadigen.
- Raak de zuiger NIET aan en trek er NIET aan.
- Plaats de dop NIET opnieuw op de naald en raak de naald NIET aan met uw vingers. Zorg er tevens voor dat de naald niets aanraakt.
- Haal de luchtbellens NIET uit de spuit.
- Gebruik de voorgevulde naald NIET als deze is gevallen nadat u de dop ervan af heeft gehaald.

Stap 5 – Houd de injectieplaats vast en knijp erin



Knijp in de huid op de injectieplaats zodat de huid omhoog komt en houd dit stevig vast.

Stap 6 – Steek de naald in de injectieplaats



Steek met een snelle, korte beweging de naald helemaal in de huid in een hoek van 45 graden.

Kijk uit dat u de naald niet in uw vingers steekt terwijl u de injectieplaats vasthoudt.

Stap 7 - Injecteer Hulio

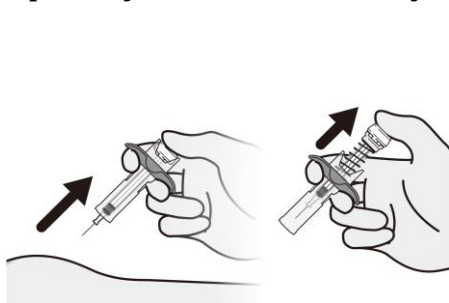


Als de naald in de huid zit, laat dan de huid in uw hand los.

Duw de zuiger langzaam helemaal in om de vloeistof **volledig te injecteren** tot de voorgevulde spuit leeg is.

- Als de zuiger niet volledig wordt ingeduwd, zal het veiligheidsmechanisme niet worden geactiveerd om de naald te bedekken.
- Beweeg, draai of buig de spuit NIET tijdens het injecteren.

Stap 8 – Injectie is voltooid, verwijder de spuit



Haal de naald uit de injectieplaats in dezelfde hoek als u hem heeft geplaatst en haal uw duim van de zuiger.

Elke voorgevulde spuit beschikt over een veiligheidsmechanisme dat de naald zal intrekken en bedekken nadat de zuiger wordt losgelaten. Als de naald niet wordt ingetrokken, plaatst u de gebruikte spuit voorzichtig in de naaldencontainer om letsel te voorkomen.

Een kleine bloeding op de injectieplaats na de injectie is normaal. Duw een gaasje of katoenen watje enkele seconden lichtjes tegen de huid – Wrijf NIET over de injectieplaats. Plaats een pleister op de injectieplaats, indien nodig.

Step 9 – Voer de spuit en dop af

Gooi de gebruikte spuit en dop weg in een afvalbak voor scherpe voorwerpen.

Raadpleeg uw arts voor instructies voor het afvoeren van een gevulde afvalbak voor scherpe voorwerpen.

- Gebruik de spuit NIET opnieuw.
- Plaats de dop NIET terug op de naald.
- Plaats de naaldencontainer NIET in uw vuilnisbak.
- Recycle uw naaldencontainer NIET.
- Houd de voorgevulde spuit en de naaldencontainer **ALTijd** buiten het zicht en bereik van kinderen.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hulio 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie adalimumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u uw kind dit geneesmiddel geeft, want er staat belangrijke informatie in voor hem/haar.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een patiëntenherinneringskaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat uw kind Hulio krijgt en tijdens de therapie met Hulio. Houd deze patiëntenherinneringskaart altijd bij u of bij uw kind tot 4 maanden na de laatste injectie van Hulio bij uw kind.
- 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 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 Hulio 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
7. Instructie voor gebruik

1. Wat is Hulio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hulio bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat werkt op het immuunsysteem (verdedigingssysteem) van uw lichaam.

Hulio is bedoeld voor het behandelen van de onderstaande ontstekingsziekten:

- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen van 2 tot en met 17 jaar;
- Enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar;
- Ziekte van Crohn bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar;
- Plaquesoriasis bij kinderen van 4 tot en met 17 jaar;
- Hidradenitis suppurativa bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar;
- Juveniele colitis ulcerosa bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar;
- Chronische niet-infectieuze uveïtis die de voorkant van het oog aantast bij kinderen van 2 tot en met 17 jaar.

De werkzame stof in Hulio, 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 (TNF α), dat deel uitmaakt van het immuunsysteem (verdedigingssysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovengenoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF α , zorgt Hulio voor een afname van het ontstekingsproces in genoemde ziekten.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis zijn ontstekingsziekten van de gewrichten, die gewoonlijk voor het eerst tijdens de jeugd optreden.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar, en enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat uw kind eerst andere anti-reumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zal uw kind Hulio krijgen om zijn/haar polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of enthesitis-gerelateerde artritis te behandelen.

Juveniele ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Uw kind kan eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal uw kind Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van zijn/haar ziekte te verminderen.

Juveniele plaquepsoriasis

Plaquesoriasis is een huidaandoening met een ontstekingsreactie die rode, schilferige, korstige plekken op de huid veroorzaakt, die bedekt zijn met zilverachtige schubben. Plaquesoriasis kan ook een effect hebben op de nagels, waardoor deze afbrokkelen, dik worden en van het nagelbed loskomen, wat pijnlijk kan zijn. Men denkt dat psoriasis wordt veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam dat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige plaquepsoriasis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar bij wie geneesmiddelen op de huid en UV-lichttherapieën niet goed werkten of die hier niet voor in aanmerking kwamen.

Hidradenitis suppurativa bij jongeren

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een langdurige, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De verschijnselen kunnen bestaan uit gevoelige noduli (knobbels) en pijnlijke zwellingen (abscessen) 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.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van hidradenitis suppurativa bij jongeren vanaf 12 jaar. Hulio kan het aantal knobbels en zwellingen verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zal de patiënt Hulio krijgen.

Juveniele colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm. Hulio 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 Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van de ziekte te verminderen.

Chronische niet-infectieuze uveïtis die de voorkant van het oog aantast

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte van 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). Hulio werkt om deze ontsteking te verminderen.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

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, waaronder tuberculose (zie ook “Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als uw kind verschijnselen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- 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.

Allergische reactie

- Als uw kind allergische reacties met verschijnselen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag heeft, injecteer hem/haar dan geen Hulio meer, maar neem direct contact op met de arts van uw kind aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als uw kind een infectie heeft, waaronder een langdurige infectie of een infectie op één plek van het lichaam (bijv. een beenzweer), neem dan altijd contact op met de arts van uw kind voor de start van het gebruik van Hulio. Neem bij twijfel contact op met de arts van uw kind.
- Door het gebruik van Hulio kan uw kind makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer uw kind problemen heeft met de longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën of andere ongebruikelijke infectiebronnen en bloedvergiftiging (sepsis). In zeldzame gevallen kunnen deze infecties levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om de arts van uw kind symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Mogelijk zal de arts van uw kind tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.

Tuberculose

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die behandeld zijn met adalimumab, zal de arts van uw kind uw kind onderzoeken op verschijnselen en symptomen van tuberculose voordat hij/zij wordt behandeld met Hulio. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij zijn/haar medische geschiedenis zal

worden doorgenomen en screening tests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van zijn/haar borst (thorax) en een tuberculine test). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op de patiëntenherinneringskaart van uw kind worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u de arts van uw kind vertelt of uw kind ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer hij/zij in nauw contact is geweest met iemand die tuberculose had. Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Hulio, zelfs wanneer uw kind preventief is behandeld tegen tuberculose. Wanneer uw kind tijdens of na deze therapie verschijnselen ontwikkelt van tuberculose (hoesten dat maar niet overgaat, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen de arts van uw kind.

Infecties tijdens reizen of terugkerende infecties

- Informeer de arts van uw kind als u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.
- Informeer de arts van uw kind als u infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.

Hepatitis B virus

- Informeer 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 van uw kind zal uw kind op HBV testen. Adalimumab kan een HBV-infectie reactiveren bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV-infectie levensbedreigend zijn.

Chirurgische of tandheelkundige procedure

- Als uw kind chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij de arts van uw kind aan dat hij/zij Hulio gebruikt. Mogelijk zal de arts tijdelijke stopzetting van de behandeling aanbevelen.

Demyeliniserende aandoening

- Als uw kind een demyeliniserende aandoening (een aandoening die de isolerende laag rond de zenuwen beïnvloedt) zoals multipale sclerose heeft of ontwikkelt, zal de arts van uw kind beslissen of uw kind Hulio kan gebruiken of kan blijven gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind als uw kind verschijnselen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Bepaalde vaccinaties bevatten levende maar verzwakte vormen van bacteriën of virussen die ziektes kunnen veroorzaken en deze mogen niet gegeven worden tijdens de Hulio-therapie.
- 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 Hulio-behandeling.
- Wanneer u met Hulio werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw baby 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 baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte stelt wanneer u tijdens de zwangerschap Hulio heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw baby een vaccin zou moeten krijgen.

Hartfalen

- Het is belangrijk dat u de arts van uw kind 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 Hulio dan moet het verloop van zijn/haar hartfalen goed gecontroleerd worden door de arts. Als er nieuwe verschijnselen van hartfalen ontstaan of als bestaande verschijnselen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met de arts van uw kind.

Koorts, blauwe plekken, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat uw kind koorts heeft die niet overgaat, snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met de arts van uw kind. De arts van uw kind kan besluiten de therapie te stoppen.

Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNF α -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 (kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (kankers die de bloedcellen en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als uw kind Hulio gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een specifiek en ernstig type lymfoom opgetreden bij enkele 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 Hulio gebruikt.
- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom huidkanker waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruiken. Als nieuwe huidafwijkingen verschijnen tijdens of na de behandeling of als bestaande huidafwijkingen van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan de arts van uw kind.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, gemeld bij patiënten met een specifiek soort longziekte, chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) die behandeld worden met een andere TNF- α -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 TNF- α -blokker voor uw kind geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met adalimumab leiden tot een lupusachtig syndroom.

Neem contact op met uw arts als er symptomen optreden zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Hulio 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 aan de arts of apotheker van uw kind.

Uw kind mag Hulio niet gebruiken samen met geneesmiddelen die de werkzame stof anakinra of abatacept bevatten. De combinatie van Hulio en anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogd risico op infecties, waaronder ernstige infecties en andere mogelijke farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met de arts van uw kind.

Hulio kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde anti-reumatische middelen (zoals

sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met corticosteroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAID's).

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 haar laatste Hulio-injectie.
- Als uw kind zwanger is, denkt dat ze zwanger is of zwanger wil worden, neem dan contact op met haar arts voordat ze dit geneesmiddel gebruikt.
- Hulio mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.
- Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboortefwijkingen wanneer een moeder tijdens de zwangerschap adalimumab had gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.
- Hulio kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer uw kind tijdens haar zwangerschap Hulio gebruikt, kan haar baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen.
- Het is belangrijk dat u de artsen van haar baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt van haar gebruik van Hulio tijdens haar zwangerschap voordat haar baby een vaccin krijgt toegediend. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek “Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel”.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hulio kan een gering effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om te fietsen of machines te bedienen van uw kind. Het gevoel dat de kamer draait (vertigo) en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden nadat Hulio is gebruikt.

Hulio bevat natrium en sorbitol

Elke injectieflacon Hulio bevat 38,2 mg sorbitol. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt of als bij uw kind erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met de arts van uw kind voordat uw kind dit middel toegediend krijgt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt uw kind dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts of apotheker van uw kind dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Uw arts kan een andere sterkte van Hulio voorschrijven als uw kind een andere dosis Hulio nodig heeft.

Kinderen en jongeren met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 10 kg tot 30 kg wegen:
De aanbevolen dosis Hulio is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:
De aanbevolen dosis Hulio is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 15 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 20 mg eenmaal per twee weken

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 40 mg eenmaal per twee weken

Kinderen en jongeren met de ziekte van Crohn

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die tot 40 kg wegen

Het gebruikelijke doseringsschema begint met 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 40 mg injecties 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 voldoende 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 begint met 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan de arts van uw kind in eerste instantie een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier 40 mg injecties op één dag of als twee 40 mg injecties per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet voldoende 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 plaquepsoriasis

Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 15 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosering 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 Hulio is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.

Jongeren met hidradenitis suppurativa (van 12 tot en met 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer)

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week later. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan de arts van uw kind de dosering verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de aangedane gebieden gedurende de behandeling met Hulio.

Kinderen en jongeren met colitis ulcerosa

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen

De gebruikelijke dosering Hulio 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 Hulio 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

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die tot 30 kg wegen:

De gebruikelijke dosis Hulio 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 aanbevolen dosis kan worden toegediend.

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De gebruikelijke dosis Hulio 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.

Voor patiënten die een volledige dosis van 40 mg Hulio krijgen voorgeschreven, zijn een voorgevulde pen met 40 mg en een voorgevulde spuit verkrijgbaar bij de apotheek.

Hoe en waar dient u Hulio toe?

Hulio wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan).

Gedetailleerde instructies hoe Hulio toegediend moet worden, staan in “Instructie voor gebruik”.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u per ongeluk Hulio vaker heeft geïnjecteerd bij uw kind dan de arts u heeft verteld, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind en vertel hem of haar dat uw kind te veel heeft gebruikt. 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 te injecteren, zult u de volgende injectie Hulio 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 Hulio moet worden besproken met de arts van uw kind. De verschijnselen van uw kind kunnen terugkeren wanneer de behandeling wordt 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 meteen medische behandeling vereisen.

Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Hulo injectie.

Waarschuw onmiddellijk een arts wanneer uw kind last heeft van de volgende verschijnselen van een allergische reactie of hartfalen:

- ernstige uitslag, netelroos;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen en problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij lichamelijke inspanning of het gaan liggen, of zwelling van de voeten
- bleek zien, duizeligheid, aanhoudende koorts, blauwe plekken of heel makkelijk bloeden.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer uw kind één van de volgende verschijnselen vertoont:

- verschijnselen en symptomen van infectie, zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren, verzwakt of moe voelen of hoesten;
- verschijnselen van zenuwproblemen, zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- verschijnselen 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 tekenen en symptomen die hierboven worden genoemd kunnen wijzen op de onderstaande bijwerkingen die zijn waargenomen na gebruik van 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, keelinfectie, longontsteking);
- abnormale bloedsuitslagen;
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag;
- pijn in de botten en spieren.

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);
- oorontstekingen;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- milde allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of verdoofdheid;
- migraine;
- zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking, ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaizuizeligheid (vertigo);

- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- bloeduitstorting;
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur;
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- blauwe plekken;
- jeukende huiduitslag jeuk, ontsteking van de huid (waaronder eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- overmatig zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis (rode, schilferende huid);
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- zwelling (oedeem);
- 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 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);
- melanoom;
- lymfoom (kanker van het lymfesysteem)
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren aan kunnen tasten (meestal uit zich dit als een ontstekingsziekte, ook wel sarcoïdose genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwaandoening);
- beroerte;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- onregelmatige hartslag;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- overmatig vocht rond de longen;
- ontsteking van de alveolairklier
- moeilijkheden met slikken;
- galblaasontsteking, galstenen;
- vette lever (opbouw van vet in levercellen);
- nachtzweet;
- littekenvorming;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematosus (waaronder ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;

- impotentie;
- ontstekingen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast)
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipale sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals oogzenuwontsteking 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/scheur in de darm);
- hepatitis (ontsteking van de lever);
- reactivatie van hepatitis B;
- 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;
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- ontstoken huiduitslag;
- lupusachtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame kanker in het bloed);
- 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 huiduitslag samen met spierzwakte;
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

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 doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw 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 mononatriumglutamaat, sorbitol, methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie (zie rubriek 2 – Hulio bevat natrium en sorbitol).

Hoe ziet Hulio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hulio 40 mg oplossing voor injectie (injectie) in injectieflacons wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml heldere of enigszins doorschijnende, kleurloze tot licht bruin-gele oplossing.

De Hulio injectieflacon is een glazen injectieflacon met een rubberen stop. Hulio wordt geleverd in een verpakking met 1 of 2 dozen. Elke doos bevat 1 injectieflacon, 1 steriele injectiespuit, 1 steriele naald, 1 steriele injectieflaconadapter en 2 alcoholdoekjes.

Hulio is ook verkrijgbaar als voorgevulde spuit of als voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

Fabrikant

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ierland

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**
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructie voor gebruik

Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door de arts van uw kind, de verpleegkundige of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg geïnstrueerd worden over het klaarmaken van de injectie en het injecteren bij uw kind. Zij zullen u ook vertellen welke dosis is voorgeschreven (volume).

Probeer niet zelf uw kind te injecteren voordat u zeker weet hoe u de injectie moet geven. Na een goede training, kan de injectie door u zelf toegediend worden of door een andere persoon, bijvoorbeeld door een familielid of een zorgverlener.

Elke injectieflacon bevat één dosis van 40 mg adalimumab.

Deze Hulio injectie mag niet met een ander geneesmiddel gemengd worden in dezelfde injectiespuit of injectieflacon.

Om u te helpen herinneren op welke dag(en) van de week Hulio geïnjecteerd moet worden, kan het nuttig zijn om hiervoor aantekeningen te maken op een kalender of in een agenda.

Wanneer de volgende stappen niet zoals beschreven worden uitgevoerd, kan dat tot contaminatie leiden waardoor uw kind een infectie kan krijgen.

Voordat u begint

Zorg dat u precies weet welke hoeveelheid voorgeschreven is. Als u de hoeveelheid niet weet, STOP DAN NU en neem contact op met de arts van uw kind.

Ga op een rustige plek zitten met een goed verlicht, schoon en vlak werkoppervlak en verzamel alle materialen die u nodig heeft om de injectie te geven.

Wat heeft u nodig:

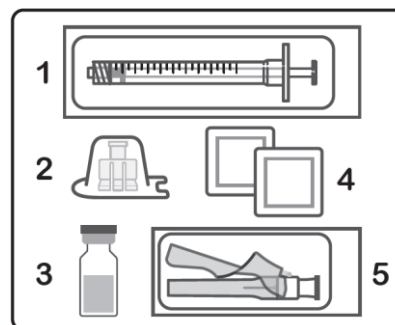
- 1 doos met de Hulio-injectieflacon voor gebruik bij kinderen.
- 1 naaldencontainer (niet in de Hulio-verpakking)
- 1 gaasje of watten (niet in de Hulio-verpakking)

Als u niet alle materialen heeft, neem dan contact op met uw verpleegkundige of apotheker.

Klaarmaken van de Hulio-injectie

Elke Hulio-injectieflacon doos bevat:

- 1 spuit (1)
- 1 injectieflacon adapter (2)
- 1 injectieflacon met Hulio-oplossing (3)
- 2 alcoholdoekjes (4)
- 1 naald (5)



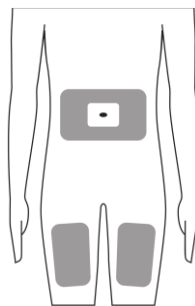
Hulio-verpakkingen moeten bewaard worden in de koelkast (2 °C – 8 °C) totdat ze gebruikt worden.

- Haal één doosje uit de koelkast ten minste 30 minuten voordat u het wilt gaan gebruiken, zodat de inhoud op kamertemperatuur komt. Als er een tweede doos in de Hulio-verpakking zit voor een volgende injectie, plaats deze dan direct terug in de koelkast.
 - GEBRUIK GEEN andere verwarmingsbronnen zoals een magnetron of heet water om de injectieflacon op te warmen
 - LEG de injectieflacon NIET terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is gekomen.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum die op de injectieflacon staat.
 - GEBRUIK de injectieflacon NIET als de uiterste vervaldatum is verstreken.
- Controleer of de oplossing in de injectieflacon helder en kleurloos is, en geen deeltjes bevat.
 - GEBRUIK de injectieflacon NIET als de oplossing troebel of verkleurd is of als het deeltjes bevat.

Injectiestappen

Volg de onderstaande stappen nauwgezet elke keer als u Hulio injecteert:

Stap 1 – Kiezen en voorbereiden van de toedieningsplaats



Buik of dij

Hulio is voor subcutane (onder de huid) injectie. Het moet geïnjecteerd worden in de dij of de buik.

U moet elke keer een andere injectieplaats gebruiken, waarbij de afstand tot de vorige injectieplaats ten minste 3 cm is.

Als u in de buik injecteert, moet u een plek kiezen die ten minste 5 cm van de navel ligt.

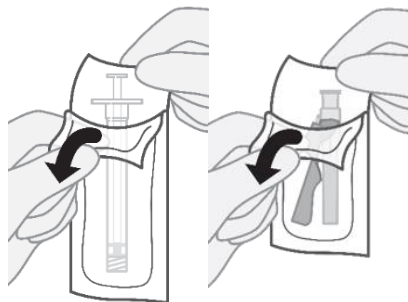
- INJECTEER NIET in huid die rood, hard, blauw of gevoelig is.
- INJECTEER NIET in littekens of zwangerschapsstrepen.
- Als uw kind psoriasis heeft, INJECTEER NIET in verheven, dikke, rode of schilferige plekken van de huid of in huidbeschadigingen
- INJECTEER NIET door kleding heen. Vouw kleding die de injectie plaats bedekt weg.

Stap 2 – Was uw handen

Was uw handen zorgvuldig met water en zeep.

Klaarmaken van de Hulio dosis voor injectie

Stap 3 – Open een deel van de spuit en naald verpakking

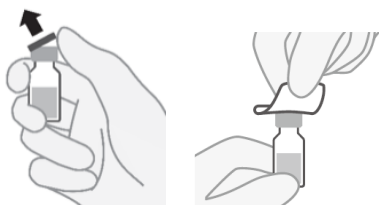


Maak de verpakking van de spuit gedeeltelijk open aan de kant waar de witte zuigerstang zit. Trek het heldere plastic net ver genoeg om de witte zuigerstang zichtbaar te maken, maar HAAL de spuit NIET uit de verpakking.

Maak de verpakking van de naald gedeeltelijk open aan de kant waar de gele spuitverbindingstuk zit. Trek het heldere plastic net ver genoeg om gele verbindingstuk zichtbaar te maken, maar HAAL de naald NIET uit de verpakking.

Stap 4 – Verwijder de witte plastic dop van de injectieflacon en ontsmet de stop

Verwijder de witte plastic dop van de injectieflacon zodat de stop van de injectieflacon zichtbaar is.

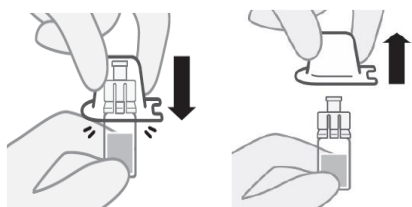
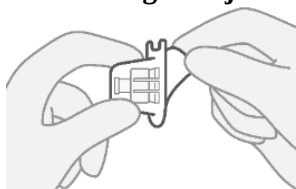


Gebruik één van de alcoholdoekjes om de stop schoon te vegen en plaats de injectieflacon dan op een vlak werkoppervlak.

- **RAAK** de stop van de injectieflacon **NIET** meer aan nadat deze met het alcoholdoekje is geveegd.

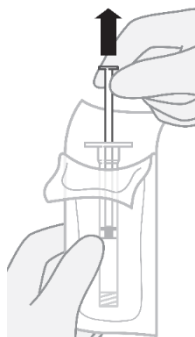
Stap 5 – Bevestig de injectieflacon adapter aan de injectieflacon.

Verwijder het deksel van de verpakking van de injectieflacon adapter maar **HAAL** de adapter **NIET** uit de verpakking.



Bevestig de injectieflacon adapter, die nog in de heldere verpakking zit, aan de stop van de injectieflacon door de adapter over de injectieflacon te duwen totdat het op zijn plaats klikt.

Als u er zeker van bent dat de adapter vast zit aan de injectieflacon, haal de verpakking er dan af. Plaats de verbonden injectieflacon en adapter zachtjes op een vlakke werkplek. Let er op dat het niet omvalt.

Stap 6 – Trek de zuigstang tot de dosis + 0,1 ml

Houdt de spuit verpakking vast en trek **LANGZAAM** aan de witte zuigerstang tot 0,1 ml hoger dan de voorgeschreven dosis (bijvoorbeeld, als de voorgeschreven dosis 0,5 ml is, dan moet de witte zuigerstang tot 0,6 ml worden getrokken). **TREK** de witte zuigerstand **NIET** volledig uit de spuit.

- Als de witte zuigerstang uit de spuit is getrokken dan moet de spuit weggegooid worden. Neem contact op met de Hulio leverancier voor een vervanging. **PROBEER NIET** om de witte zuigerstang opnieuw in de spuit te duwen.

Stap 7 - Bevestig de spuit aan de injectieflacon-adapter en duw de zuigerstang

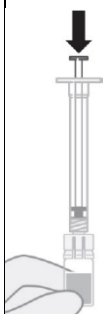
Houdt de spuit vast op het deel met de schaalverdeling en verwijder het uit de verpakking



- **HOUD** de spuit **NIET** vast bij de witte zuigerstang.

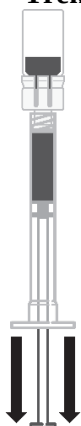
Duw de punt van de spuit op de injectieflacon-adapter en draai deze met de klok mee totdat het stevig vast zit.

- **DRAAI NIET** te strak aan



Duw de zuigerstang helemaal naar beneden. Dit is van belang om de juiste dosis te krijgen.

Stap 8 - Trek aan de zuigerstang om de dosis op te zuigen + 0,1 ml



Druk op de zuigerstang en draai de verbonden spuit en injectieflacon ondersteboven.

Trek LANGZAAM aan de zuigerstang om de Hulio-oplossing in de spuit te laten lopen. Trek de zuiger tot 0,1 ml hoger dan de voorgeschreven dosis (bijvoorbeeld, als de voorgeschreven dosis 0,5 ml is, dan moet de witte zuigerstang tot 0,6 ml worden getrokken).

Het volume voor de voorgeschreven dosis wordt in een latere stap ingesteld.



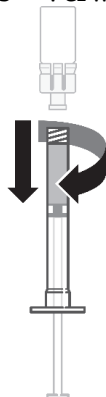
Als er luchtbelllen zichtbaar zijn in de spuit, duw dan de zuigerstang helemaal terug om de oplossing terug in de injectieflacon te duwen.

Herhaal deze stap weer om de oplossing weer in de spuit te trekken, door LANGZAAM aan de zuigerstang te trekken.

Als u weer luchtbelllen in de oplossing ziet, kunt u deze stap tot 3 keer herhalen.

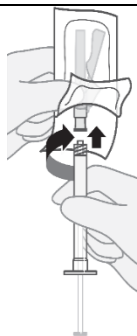
- HOUD de spuit NIET bij de zuigerstang vast.
- De spuit NIET SCHUDDEN.
- Als de witte zuigerstang uit de spuit is getrokken dan moet de spuit weggegooid worden. Neem contact op met de Hulio leverancier voor een vervanging. PROBEER NIET om de witte zuigerstang opnieuw in de spuit te duwen.
-

Stap 9 – Verwijder de spuit van de injectieflacon-adapter en bevestig de naald



Verwijder de injectieflacon adapter door deze van de spuit af te draaien.

- RAAK de bovenkant van de spuit NIET aan.
- HOUD de spuit NIET bij de witte zuigerstang vast.

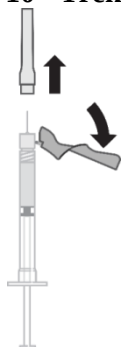


Bevestig de naald op de spuit door het uiteinde van de spuit in de gele spuitverbinding op de naald te steken. Draai de spuit tot dat de naald stevig bevestigd is.

- Op het moment dat de spuit stevig aan de naald vast zit, verwijder dan de heldere naald verpakking.

Voorbereiden van de dosis

Stap 10 - Trek de roze naald beschermer naar beneden en verwijder de naalddop



Houd de spuit vast met de naald naar boven.

Trek de roze naald beschermer naar beneden en verwijder de naalddop door deze recht naar boven te trekken. DRAAI NIET aan de naalddop.

- RAAK de naald NIET aan.
- PLAATS de naalddop NIET terug op de naald nadat deze is verwijderd.

Stap 11 – Controleer en stel de voorgeschreven dosis in

Houd de spuit op ooghoogte met de naald omhoog om duidelijk de hoeveelheid oplossing te zien.

Controleer nog een keer het voorschrift van de arts voor de juiste voorgeschreven hoeveelheid.

Druk de zuigerstang zachtjes in totdat de spuit de voorgeschreven hoeveelheid bevat. Een teveel aan oplossing kan uit de naald komen terwijl de zuigerstang wordt ingedrukt. Zorg ervoor dat de oplossing niet in uw ogen gespoten wordt.

Plaats de spuit rustig op een schoon, vlak oppervlak.

- VEEG de naald of spuit NIET AF.

Injecteren van Hulio

Stap 12 – Bereid de injectieplaats voor

Veeg de huid van de gekozen injectieplaats schoon met een nieuw alcoholdoekje.

- Laat de huid drogen, niet droog blazen.
- RAAK dit deel van de huid NIET meer aan voor u gaat injecteren.

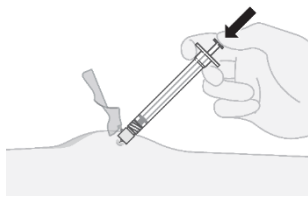
Stap 13 - Knijp de injectieplaats samen



Knijp voorzichtig de schoongemaakte huid samen en houd stevig vast.

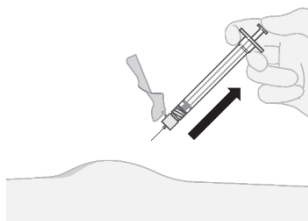


Steek de naald met een snelle, korte beweging helemaal in de huid onder een hoek van 45 graden op de injectieplaats.

Stap 14 - Duw de zuigerstang om de oplossing te injecteren

Laat de samengeknepen huid los.

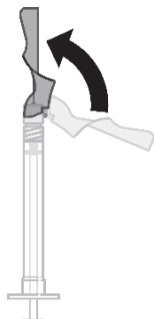
Druk op de witte zuigerstang om de Hulio-oplossing te injecteren totdat de spuit leeg is.

Stap 15 - Einde van de injectie, verwijder de spuit, plaats de beschermer over de naald

Wanneer de spuit leeg is, verwijder de spuit en naald van de huid.

Als u de injectie gegeven heeft en er ontstaat een lichte bloeding op de injectieplaats, druk dan een gaasje of een wattenbolletje op de plaats van de injectie gedurende een paarseconden.

- WRIJF NIET op de injectieplaats.



Plaats voorzichtig de roze naald beschermer over de naald en druk deze op zijn plek. Plaats de spuit met de bedekte naald op het werkoppervlak.

- PLAATS de heldere naalddop NIET terug op de naald.

Weggooiën van materialen**Stap 16 – Weggooiën van spuit en naald**

Elke injectieflacon, spuit, injectieflacon adapter en naald zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik. Ze mogen NOOIT opnieuw gebruikt worden

Plaats na gebruik de gebruikte spuit, naald, injectieflacon en injectieflacon adapter in een naaldencontainer.

- GOOI de naaldencontainer NIET in de vuilnisbak.
- GEBRUIK de gebruikte naaldencontainer NIET opnieuw.
- Houdt de naaldencontainer altijd buiten zicht en bereik van kinderen.
- Gooi alle andere gebruikte spullen en lege verpakkingen in de vuilnisbak.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hulio 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 patiëntenherinneringskaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Hulio krijgt en tijdens de therapie met Hulio. Houd deze patiëntenherinneringskaart altijd bij u tot 4 maanden na de laatste injectie met Hulio.
- 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 Hulio 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
7. Instructie voor gebruik

1. Wat is Hulio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hulio bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat werkt op het immuunsysteem (verdedigingssysteem) van uw lichaam.

Hulio is bedoeld voor het behandelen van onderstaande ontstekingsziekten:

- Reumatoïde artritis
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Enthesitis-gerelateerde artritis
- Spondylitis ankylopoetica
- Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica
- Arthritis psoriatica
- Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa
- Niet-infectieuze uveïtis bij volwassenen en kinderen.

De werkzame stof in Hulio, 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 (TNF α), dat deel uitmaakt van het immuunsysteem (verdedigingssysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovengenoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF α , zorgt Hulio voor een afname van het ontstekingsproces in genoemde ziekten.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen. Als u matige tot ernstige reumatoïde artritis heeft, is het mogelijk dat u eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zult u Hulio krijgen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Hulio kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaatbehandeling.

Hulio kan de door de ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en de botten van de gewrichten remmen en ervoor zorgen dat de lichamelijke functies verbeteren.

Meestal wordt Hulio gebruikt in combinatie met methotrexaat. Als uw arts vindt dat methotrexaat niet gebruikt moet worden, kan Hulio alleen gegeven worden.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis zijn ontstekingsziekten van de gewrichten, die gewoonlijk voor het eerst tijdens de jeugd optreden.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar, en enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat u eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zal u Hulio krijgen om uw polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of 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 ontstekingsziekten van de wervelkolom.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica bij volwassenen. Als u spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zult u Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die in verband wordt gebracht met psoriasis.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van arthritis psoriatica bij volwassenen. Hulio kan de door de aandoening veroorzaakte schade aan het kraakbeen en de botten van de gewrichten remmen en ervoor zorgen dat de lichamelijke functies verbeteren.

Plaque-psoriasis bij volwassenen en kinderen

Plaque-psoriasis is een huidaandoening met een ontstekingsreactie 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. Men denkt dat psoriasis wordt veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam, dat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen. Hulio wordt ook gebruikt voor de behandeling van ernstige plaque-psoriasis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar bij wie geneesmiddelen op de huid en UV-lichttherapieën niet goed werkten of die hier niet voor in aanmerking kwamen.

Hidradenitis suppurativa bij volwassenen en jongeren

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een langdurige, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De verschijnselen kunnen bestaan uit gevoelige noduli (knobbels) en pijnlijke zwellingen (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.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van hidradenitis suppurativa bij volwassenen en bij jongeren vanaf 12 jaar. Hulio kan het aantal knobbels en zwellingen 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, zult u Hulio krijgen.

De ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u de ziekte van Crohn heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Crohn te verminderen.

Colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u colitis ulcerosa heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zult u Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Niet-infectieuze uveïtis bij volwassenen en kinderen

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte van 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). Hulio werkt om deze ontsteking te verminderen.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van:

- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben aan de achterkant van het oog.
- kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

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, waaronder tuberculose (zie ook “Wanneer moet u extra

- voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u verschijnselen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- 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:

Allergische reactie

- Als u allergische reacties met verschijnselen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag heeft, injecteer dan geen Hulio meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als u een infectie heeft, waaronder een langdurige infectie of een infectie op één plek van het lichaam (bijv. een beenzweer), neem dan altijd contact op met uw arts voor de start van het gebruik van Hulio. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Hulio kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn als problemen heeft met de longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën of andere ongebruikelijke infectiebronnen en bloedvergiftiging (sepsis). In zeldzame gevallen kunnen deze infecties levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.

Tuberculose

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die behandeld zijn met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op verschijnselen en symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Hulio.
Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en screening tests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst en een tuberculine test). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op uw patiëntenherinneringskaart worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u de arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Hulio, zelfs wanneer u preventief bent behandeld tegen tuberculose. Wanneer u tijdens of na deze therapie verschijnselen ontwikkelt van tuberculose (hoesten dat maar niet overgaat, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

Infecties tijdens reizen of terugkerende infecties

- Informeer uw arts als u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.
- Informeer uw arts als u infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.

Hepatitis B virus

- Informeer 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 besmetting met HBV. Uw arts dient u op HBV te testen. Adalimumab kan een HBV-infectie reactiveren bij mensen die drager zijn van dit

virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV-infectie levensbedreigend zijn.

Leeftijd boven 65 jaar

- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u Hulio gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met Hulio behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Chirurgische of tandheelkundige procedure

- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u Hulio gebruikt. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.

Demyeliniserende aandoening

- Als u een demyeliniserende aandoening (een aandoening die de isolerende laag rond de zenuwen beïnvloedt) zoals multiple sclerose heeft of ontwikkelt, zal uw arts beslissen of u Hulio kan gebruiken of kan blijven gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u verschijnselen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Bepaalde vaccinaties bevatten levende maar verzwakte vormen van bacteriën of virussen die ziektes kunnen veroorzaken en deze mogen niet gegeven worden tijdens de Hulio-therapie.
- 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 Hulio-behandeling.
- Wanneer u met Hulio werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw baby 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 baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte stelt wanneer u tijdens de zwangerschap Hulio heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw baby 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 wordt behandeld met Hulio dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Als er nieuwe verschijnselen van hartfalen ontstaan of als bestaande verschijnselen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Koorts, blauwe plekken, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen.

Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNF α -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 (kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (kankers die de bloedcellen en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als u Hulio gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een specifiek en ernstig type lymfoom opgetreden bij enkele patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met de geneesmiddelen azathioprine of mercaptopurine. Informeer uw arts wanneer u azathioprine of mercaptopurine met Hulio gebruikt.
- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom huidkanker waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruiken. Als nieuwe huidafwijkingen verschijnen tijdens of na de behandeling of als bestaande huidafwijkingen van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, gemeld bij patiënten met een specifiek soort longziekte, chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)), die behandeld worden met een andere TNF α -blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF α -blokker voor u geschikt is.

Auto-immuunziekte

- In zeldzame gevallen kan behandeling met adalimumab leiden tot een lupus-achtig syndroom.

Neem contact op met uw arts als er symptomen optreden zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Geef Hulio niet aan kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en langdurige niet-infectieuze uveïtis jonger dan 2 jaar.
- Geef Hulio niet aan kinderen met enthesitis-gerelateerde artritis en de ziekte van Crohn jonger dan 6 jaar.
- Geef Hulio niet aan kinderen met plaque-psoriasis jonger dan 4 jaar.
- Geef Hulio niet aan kinderen met hidradenitis suppurativa jonger dan 12 jaar.
- Gebruik de 40 mg voorgevulde spuit niet als een andere dosis dan 40 mg wordt aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hulio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken?
Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

U mag Hulio niet gebruiken samen met geneesmiddelen die de werkzame stof anakinra of abatacept bevatten. De combinatie van Hulio en anakinra of abatacept wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogd risico op infecties, waaronder ernstige infecties en andere mogelijke farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Hulio kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met corticosteroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

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 Hulio-injectie.

- 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.
- Hulio mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.
- Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboortefwijkingen wanneer een moeder tijdens de zwangerschap adalimumab had gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.
- Hulio kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer u tijdens uw zwangerschap Hulio gebruikt, kan uw kind 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 van uw gebruik van Hulio tijdens uw zwangerschap voordat uw baby een vaccin krijgt toegediend. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hulio kan een gering effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (vertigo) en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden nadat Hulio is gebruikt.

Hulio bevat natrium en sorbitol

Elke voorgevulde spuit Hulio bevat 38,2 mg sorbitol. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit, 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 Hulio voorschrijven als u een andere dosis Hulio nodig heeft.

Volwassenen met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met deze aandoeningen is 40 mg adalimumab één keer in de twee weken.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Hulio gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Hulio alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat krijgt tijdens uw Hulio-behandeling, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg adalimumab voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 10 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 15 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosis Hulio 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 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosering. U zult moeten doorgaan met de Hulio-injecties zolang dat is aangegeven door uw arts. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg 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 15 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosering 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 Hulio is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Vervolgens 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 40 mg injecties op één dag of twee 40 mg injecties per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (als twee 40 mg injecties op dezelfde 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 aangedane gebieden.

Jongeren met hidradenitis suppurativa van 12 tot en met 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 80 mg (twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week later. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan de arts van uw kind deze verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Het wordt aanbevolen dat uw kind dagelijks een antiseptisch middel gebruikt op de aangedane gebieden.

Volwassenen met de ziekte van Crohn

Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn begint met 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf twee weken daarna. Als een

sneller effect nodig is, kan uw arts u een startdosis van 160 mg (als vier 40 mg injecties op één dag of twee 40 mg injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken voorschrijven. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg 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 tot 40 kg wegen

Het gebruikelijke doseringsschema begint met 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 40 mg injecties 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 voldoende 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 begint met 80 mg (als twee 40 mg injecties 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 40 mg injecties op één dag of als twee 40 mg injecties per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die een dosis van minder dan 40 mg nodig hebben, moeten de 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of de 40 mg injectieflacon van Hulio gebruiken.

Volwassenen met colitis ulcerosa

De gebruikelijke dosering Hulio voor volwassenen met colitis ulcerosa begint met 160 mg (als vier 40 mg injecties op één dag of twee 40 mg injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen) gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts deze doseringsfrequentie 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 Hulio 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 Hulio 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 die de achterkant van het oog aantast

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met niet-infectieuze uveïtis is een aanvangsdosis van 80 mg (als twee injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. U zult zo lang moeten doorgaan met de Hulio-injecties als uw arts heeft aangegeven.

Bij niet-infectieuze uveïtis kan het gebruik van corticosteroïden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden voortgezet worden naast het gebruik van Hulio. Hulio kan ook alleen worden gebruikt.

Kinderen en jongeren met chronische niet-infectieuze uveïtis

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die tot 30 kg wegen:

De gebruikelijke dosis Hulio 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 aanbevolen dosis kan worden toegediend.

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De gebruikelijke dosis Hulio 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.

Patiënten die een lagere dosis dan 40 mg krijgen voorgeschreven, moeten Hulio 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit of Hulio 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie in een injectieflacon (verkrijgbaar bij de apotheek) gebruiken.

Hoe en waar dient u Hulio toe?

Hulio wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan).

Gedetailleerde instructies hoe Hulio toegediend moet worden staan in “Instructie voor gebruik”

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u per ongeluk Hulio vaker heeft geïnjecteerd dan u zou moeten doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker en vertel hem of haar dat u te veel heeft gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u bent vergeten Hulio te injecteren, zult u de injectie Hulio moeten injecteren zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten injecteren op de dag dat u volgens het originele schema ook de volgende injectie had moeten krijgen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van Hulio moet worden besproken met uw arts. Uw verschijnselen kunnen terugkeren wanneer de behandeling wordt 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 meteen medische behandeling vereisen.

Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Hulio-injectie.

Waarschuw onmiddellijk een arts wanneer u last heeft van de volgende verschijnselen van een allergische reactie of hartfalen:

- ernstige uitslag, netelroos;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen of problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij lichamelijke inspanning of het gaan liggen, of zwelling van de voeten
- bleek zien, duizeligheid, aanhoudende koorts, blauwe plekken of makkelijk bloeden.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:

- verschijnselen en symptomen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren, verzwakt of moe voelen of hoesten;
- verschijnselen van zenuw problemen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- verschijnselen 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 tekenen en symptomen die hierboven worden genoemd kunnen wijzen op de onderstaande bijwerkingen die zijn waargenomen na gebruik van 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, keelinfectie, longontsteking);
- abnormale bloed uitslagen;
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag
- pijn in de botten en spieren.

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);
- oorontstekingen;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- milde allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;

- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of verdoofdheid;
- migraine;
- zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking, ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaiduizeligheid (vertigo);
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- bloeduitstorting;
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur;
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- blauwe plekken;
- jeukende huiduitslag
- jeuk, ontsteking van de huid (waaronder eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- overmatig zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis (rode, schilferende huid);
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- zwelling (oedeem);
- 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 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);
- melanoom;
- lymfoom (kanker van het lymfesysteem)
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren aan kunnen tasten (meestal uit zich dit als een ontstekingsziekte, ook wel sarcoïdose genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwaandoening);
- beroerte;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- onregelmatige hartslag;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- overmatig vocht rond de longen;
- ontsteking van de alveesklier;
- moeilijkheden met slikken;
- galblaas ontsteking, galstenen;

- vette lever (opbouw van vet in levercellen);
- nachtzweet;
- litteken vorming;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematosus (waaronder ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie.
- ontstekingen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast)
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipale sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals oogzenuwontsteking 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/scheur in de darm);
- hepatitis (ontsteking van de lever);
- reactivatie van hepatitis B;
- auto-immuun hepatitis (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;
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- ontstoken huiduitslag;
- lupusachtig syndroom.
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame kanker in het bloed);
- 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 huiduitslag samen met spierzwakte;
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

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 doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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 Hulio voorgevulde spuit bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) gedurende maximaal 8 weken – zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de spuit binnen 8 weken 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 en de datum waarna de spuit moet worden afgevoerd op.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw 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 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 mononatriumglutamaat, sorbitol, methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie (zie rubriek 2 – Hulio bevat natrium en sorbitol).

Hoe ziet Hulio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml heldere of enigszins doorschijnende, kleurloze tot licht bruin-gele oplossing.

De Hulio voorgevulde spuit bestaat uit een plastic spuit met een stop en een naald met een naalddop. Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde spuiten met 2, 2, 4 of 6 alcoholdoekjes.

Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Hulio is ook verkrijgbaar als injectieflacon voor gebruik bij kinderen of als voorgevulde pen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

Fabrikant

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ierland

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

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructie voor gebruik

Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door uw arts, verpleegkundige of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg geïnstrueerd worden over het toedienen van de Hulio gevulde spuit. Vraag het uw arts of verpleegkundige als u iets niet begrijpt.

Probeer niet zelf te injecteren voordat u zeker weet hoe u de injectie moet klaarmaken en toedienen. Na een goede training, kan de injectie door u zelf toegediend worden of door een andere persoon, bijvoorbeeld door een familielid of een zorgverlener.

Elke gevulde spuit is voor eenmalig gebruik en bevat één dosis van 40 mg adalimumab.

Meng de Hulio-oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u te helpen herinneren op welke dag(en) van de week Hulio geïnjecteerd moet worden, kan het nuttig zijn om hiervoor aantekeningen te maken op een kalender of in een agenda.

Voordat u begint

Ga op een rustige plek zitten met een goed verlicht, schoon en vlak werkoppervlak en verzamel alle materialen die u nodig heeft om uzelf de injectie te geven of te krijgen.

Wat heeft u nodig:

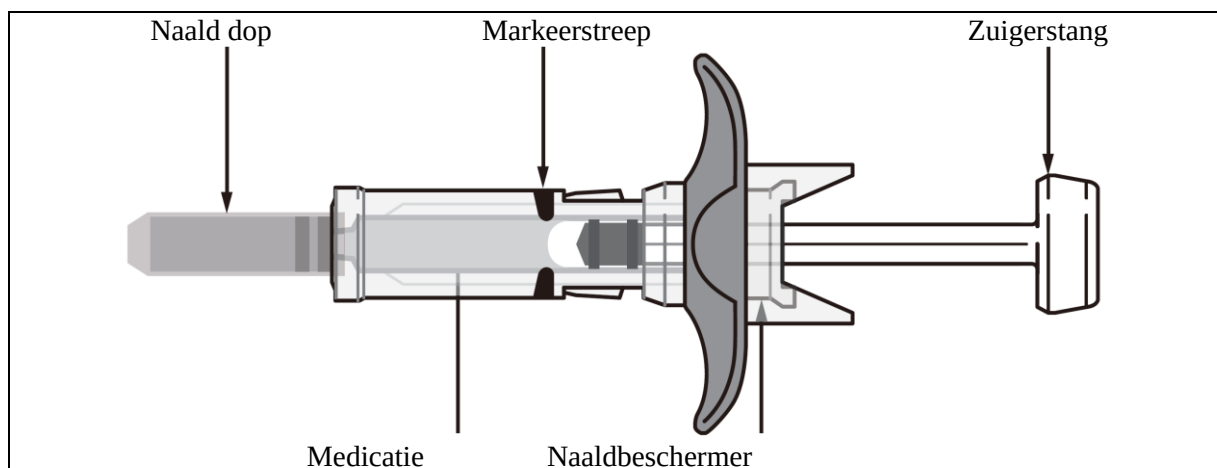
- 1 voorgevulde spuit
- 1 alcoholdoekje (niet meegeleverd in de Hulio verpakking)
- 1 naaldencontainer (niet in de Hulio-verpakking)
- 1 gaasje of watten (niet in de Hulio-verpakking)

Als u niet alle materialen heeft, neem dan contact op met uw verpleegkundige of apotheker.

Klaarmaken van de voorgevulde spuit

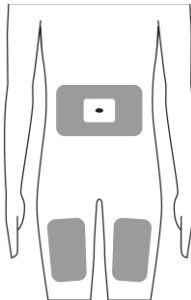
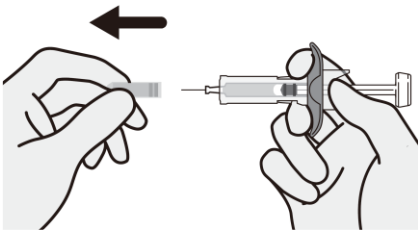
De voorgevulde spuiten moeten bewaard worden in de koelkast (2 °C – 8 °C).

- Haal één voorgevulde spuit uit de koelkast ten minste 30 minuten voordat u het wilt gaan gebruiken, zodat de inhoud op kamertemperatuur komt.
 - GEBRUIK GEEN andere verwarmingsbronnen zoals een magnetron of heet water om de spuit op te warmen
 - LEG de spuit NIET terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is gekomen.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum die op de spuit staat.
 - GEBRUIK de spuit NIET als de uiterste vervaldatum is verstreken.
- Controleer de spuit om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op of nabij de markeerstreep zit (u moet misschien zachtjes schudden om dit te zien), en de vloeistof helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.
 - GEBRUIK de spuit NIET als de medicatie niet nabij de markeerstreep zit.
 - GEBRUIK de spuit NIET als de oplossing troebel of verkleurd is of als het deeltjes bevat.



Injectiestappen

Volg de onderstaande stappen nauwgezet elke keer als u Hulio voorgevulde spuit injecteert:

Stap 1 – Kiezen en voorbereiden van de toedieningsplaats  Buik of dijen	Hulio voorgevulde spuit is voor subcutane (onder de huid) injectie. Het moet geïnjecteerd worden in de dij of de buik. U moet elke keer een andere injectieplaats gebruiken, waarbij de afstand tot de vorige injectieplaats ten minste 3 cm is. Als u in de buik injecteert, moet u een plek kiezen die ten minste 5 cm van de navel ligt. • INJECTEER NIET in huid die rood, hard, blauw of gevoelig is. • INJECTEER NIET in littekens of zwangerschapsstrepen. • Als u psoriasis heeft, INJECTEER NIET in verheven, dikke, rode of schilferige plekken van de huid of in huidbeschadigingen • INJECTEER NIET door kleding heen. Vouw kleding die de injectie plaats bedekt weg.
Stap 2 – Was uw handen Was uw handen met water en zeep.	
Stap 3 – Bereid de injectieplaats voor Veeg de huid van de gekozen injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. • Laat de huid uit zichzelf drogen, niet droog blazen. • RAAK dit deel van de huid NIET meer aan voor u gaat injecteren.	
Stap 4 – Haal de dop van de naald 	Trek de naaldbeschermer recht van de spuit af. Een paar druppels vloeistof kunnen uit de naald komen, dit is normaal. Het is ook normaal als u luchtbelletjes ziet. • VERWIJDER de naaldbeschermer NIET totdat u gaat injecteren. • DRAAI OF BUIG de naaldbeschermer NIET, dit kan de naald beschadigen. • RAAK op GEEN elk tijdstip de zuiger aan of trek hem terug. • ZET de dop NIET terug of RAAK de naald NIET aan met uw vingers of laat de naald niets aanraken. • VERWIJDER GEEN luchtbelletjes. GEBRUIK de voorgevulde spuit NIET als hij na het verwijderen van de dop van de naald gevallen is.
Stap 5 – Samenknijpen en vasthouden van de injectieplaats 	Knijp voorzichtig op de injectieplaats zodat een verhoging van het gebied ontstaat en houd dat gebied stevig vast.

Stap 6 – Inbrengen van de naald op de plaats



Steek de naald met één snelle, vloeiende beweging onder een hoek van 45 graden op de injectieplaats.

Wees voorzichtig tijdens het injecteren om te voorkomen dat het niet in uw vingers injecteert terwijl u de injectieplaats vast houdt.

Stap 7 – Injecteren van Hulio

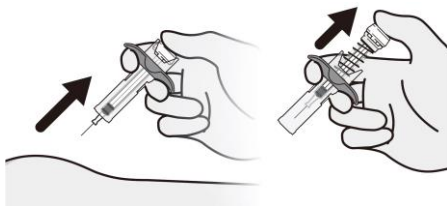


Nadat de naald volledig is ingebracht, laat dan de plaats die u samenknijpt los.

Druk langzaam de zuigerstang volledig naar beneden totdat **alle medicatie is geïnjecteerd** en de spuit leeg is.

- Als de zuigerstang niet helemaal ingedrukt wordt, zal de naaldbeschermer niet achteraf geactiveerd worden om de naald te bedekken.
- **BEWEEG OF DRAAI NIET** aan de naald gedurende injectie.

Stap 8 – Einde van de injectie, verwijder de spuit



Trek de spuit uit de injectieplaats onder dezelfde hoek als het is ingebracht en haal uw duim van de zuigerstang. Elke voorgevulde spuit heeft een naaldbeschermer, deze zal zich terugtrekken en de naald bedekken nadat de zuigerstang losgelaten wordt. Als de naald niet teruggetrokken wordt, plaats dan voorzichtig de gebruikte naald in een naaldencontainer om een verwonding te voorkomen.

Als u de injectie gegeven heeft en er ontstaat een lichte bloeding op de injectieplaats, druk dan een gaasje of een wattenbolletje zachtjes tegen de huid gedurende een paar seconden - **WRIJF NIET** over de injectieplaats. Indien nodig kan de injectieplaats met een pleister bedekt worden.

Stap 9 - Weggooiën van spuit en dop

Gooi de gebruikte spuit en dop in een goedgekeurde naaldencontainer.

Overleg met uw zorgaanbieder voor instructies hoe de gevulde naaldencontainer weggegooid moet worden.

- **GEBRUIK** de spuit **NIET** opnieuw.
- **ZET** de dop **NIET** terug op de naald.
- **GOOI** de naaldencontainer **NIET** in de vuilnisbak.
- **GEBRUIK** de gebruikte naaldencontainer **NIET** opnieuw.
- Houdt de naaldencontainer altijd buiten zicht en bereik van kinderen.



Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Hulio 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 patiëntenherinneringskaart geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Hulio krijgt en tijdens de therapie met Hulio. Houd deze patiëntenherinneringskaart altijd bij u tot 4 maanden na de laatste injectie met Hulio.
- 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 Hulio 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
7. Instructie voor gebruik

1. Wat is Hulio en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hulio bevat de werkzame stof adalimumab, een geneesmiddel dat werkt op het immuunsysteem (verdedigingssysteem) van uw lichaam.

Hulio is bedoeld voor het behandelen van onderstaande ontstekingsziekten:

- Reumatoïde artritis
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Enthesitis-gerelateerde artritis
- Spondylitis ankylopoetica
- Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica
- Arthritis psoriatica
- Psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa
- Niet-infectieuze uveïtis bij volwassenen en kinderen.

De werkzame stof in Hulio, 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 (TNF α), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovengenoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF α , zorgt Hulio voor een afname van het ontstekingsproces in genoemde ziekten.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van reumatoïde artritis bij volwassenen. Als u matige tot ernstige reumatoïde artritis heeft, is het mogelijk dat u eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zult u Hulio krijgen om uw reumatoïde artritis te behandelen.

Hulio kan ook worden voorgeschreven voor de behandeling van ernstige, actieve en progressieve reumatoïde artritis zonder voorgaande methotrexaatbehandeling.

Hulio kan de door de ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en de botten van de gewrichten remmen en ervoor zorgen dat de lichamelijke functies verbeteren.

Vaak wordt Hulio gebruikt in combinatie met methotrexaat. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet gebruikt moet worden, kan Hulio alleen gegeven worden.

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis zijn ontstekingsziekten van de gewrichten, die gewoonlijk voor het eerst tijdens de jeugd optreden.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar, en enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat u eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zal u Hulio krijgen om uw polyarticulaire juveniele idiopathische artritis of 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 ontstekingsziekten van de wervelkolom.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica bij volwassenen. Als u spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zult u Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal in verband wordt gebracht met psoriasis.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van arthritis psoriatica bij volwassenen. Hulio kan de door de aandoening veroorzaakte schade aan het kraakbeen en de botten van de gewrichten remmen en ervoor zorgen dat de lichamelijke functies verbeteren.

Plaque-psoriasis bij volwassenen en kinderen

Plaque-psoriasis is een ontstekingsziekte en huidaandoening 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.

Men denkt dat psoriasis wordt veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem van het lichaam, dat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige plaque-psoriasis bij volwassenen. Hulio wordt ook gebruikt voor de behandeling van ernstige plaque-psoriasis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar bij wie geneesmiddelen op de huid en UV-lichttherapieën niet goed werkten of die hier niet voor in aanmerking kwamen.

Hidradenitis suppurativa bij volwassenen en jongeren

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een langdurige en vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De verschijnselen kunnen bestaan uit gevoelige noduli (knobbels) en pijnlijke zwellingen (abscessen) 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.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van hidradenitis suppurativa bij volwassenen en bij jongeren vanaf 12 jaar. Hulio kan het aantal knobbels en zwellingen 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, zult u Hulio krijgen.

De ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Crohn bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u de ziekte van Crohn heeft, zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van de ziekte van Crohn te verminderen.

Colitis ulcerosa bij volwassenen en kinderen

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van colitis ulcerosa bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u colitis ulcerosa heeft zult u eerst andere geneesmiddelen krijgen. Als deze geneesmiddelen niet voldoende werken, zult u Hulio krijgen om de verschijnselen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Niet-infectieuze uveïtis bij volwassenen en kinderen

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte van 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). Hulio werkt om deze ontsteking te verminderen.

Hulio wordt gebruikt voor de behandeling van:

- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben aan de achterkant van het oog.
- kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar met chronische niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

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, waaronder tuberculose (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u het uw arts vertelt als u

- verschijnselen van een infectie vertoont, zoals koorts, wondjes, moeheid, gebitsproblemen.
- 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:

Allergische reactie

- Als u allergische reacties met verschijnselen als benauwdheid, piepende ademhaling, duizeligheid, zwelling of uitslag heeft, injecteer dan geen Hulio meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.

Infecties

- Als u een infectie heeft, waaronder een langdurige infectie of een infectie op één plek van het lichaam (bijv. een beenzweer), neem dan altijd contact op met uw arts voor de start van het gebruik van Hulio. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Hulio kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer u problemen heeft met de longen is. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën of andere ongebruikelijke infectiebronnen en bloedvergiftiging (sepsis). In zeldzame gevallen kunnen deze infecties levensbedreigend zijn. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.

Tuberculose

- Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij patiënten die behandeld zijn met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op verschijnselen en symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Hulio.
Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en screening tests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst en een tuberculine test). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en de resultaten moeten op uw patiëntenherinneringskaart worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u de arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Hulio, zelfs wanneer u preventief bent behandeld tegen tuberculose. Wanneer u tijdens of na deze therapie verschijnselen ontwikkelt van tuberculose (hoesten dat maar niet overgaat, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

Infecties tijdens reizen of terugkerende infecties

- Informeer uw arts als u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.
- Informeer uw arts als u infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.

Hepatitis B virus

- Informeer 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 besmetting met HBV. Uw arts dient u op HBV te testen. Adalimumab kan een HBV-infectie reactiveren bij mensen die drager zijn van dit

virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV-infectie levensbedreigend zijn.

Leeftijd boven 65 jaar

- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u Hulio gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met Hulio behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

Chirurgische of tandheelkundige procedure

- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u Hulio gebruikt. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met Hulio aanbevelen.

Demyeliniserende aandoening

- Als u een demyeliniserende aandoening (een aandoening die de isolerende laag rond de zenuwen beïnvloedt) zoals multipale sclerose heeft of ontwikkelt, zal uw arts beslissen of u Hulio kan gebruiken of kan blijven gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u verschijnselen krijgt zoals veranderingen in gezichtsvermogen, zwakte in de armen of benen of gevoelloosheid of tinteling in een deel van het lichaam.

Vaccinatie

- Bepaalde vaccinaties bevatten levende maar verzwakte vormen van bacteriën of virussen die ziektes kunnen veroorzaken en deze mogen niet gegeven worden tijdens de Hulio-therapie.
- 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 Hulio-behandeling.
- Wanneer u met Hulio werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw baby 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 baby en andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de hoogte stelt wanneer u tijdens de zwangerschap Hulio heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw baby 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 wordt behandeld met Hulio dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Als er nieuwe verschijnselen van hartfalen ontstaan of als bestaande verschijnselen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Koorts, blauwe plekken, bloedingen of bleek zien

- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. Als u merkt dat u koorts heeft die niet overgaat, snel blauwe plekken krijgt of zeer gemakkelijk bloedt en erg bleek ziet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Uw arts kan besluiten de therapie te stoppen.

Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassenen die adalimumab of andere TNF α -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 (kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (kankers die de bloedcellen en het beenmerg aantasten) te krijgen. Als u Hulio gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een specifiek en ernstig type lymfoom opgetreden bij enkele patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met de geneesmiddelen azathioprine of mercaptopurine. Informeer uw arts wanneer u azathioprine of mercaptopurine met Hulio gebruikt.
- Tevens zijn gevallen van niet-melanoom huidkanker waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruiken. Als nieuwe huidafwijkingen verschijnen tijdens of na de behandeling of als bestaande huidafwijkingen van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, gemeld bij patiënten met een specifiek soort longziekte, chronische obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)), die behandeld worden met een andere TNF α -blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF α -blokker voor u geschikt is.

Auto-immuunziekte

In zeldzame gevallen kan behandeling met adalimumab leiden tot een lupus-achtig syndroom. Neem contact op met uw arts als er symptomen optreden zoals aanhoudende onverklaarbare huiduitslag, koorts, gewrichtspijn of vermoeidheid.

Kinderen en jongeren

- Geef Hulio niet aan kinderen met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en langdurige niet-infectieuze uveïtis jonger dan 2 jaar.
- Geef Hulio niet aan kinderen met enthesitis-gerelateerde artritis en de ziekte van Crohn jonger dan 6 jaar.
- Geef Hulio niet aan kinderen met plaque-psoriasis jonger dan 4 jaar.
- Geef Hulio niet aan kinderen met hidradenitis suppurativa jonger dan 12 jaar.
- Gebruik de 40 mg gevulde pen niet als een andere dosis dan 40 mg wordt aanbevolen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hulio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker.

U mag Hulio niet gebruiken samen met geneesmiddelen die de werkzame stof anakinra of abatacept bevatten. De combinatie van Hulio en anakinra en abatacept wordt niet aanbevolen vanwege het mogelijk verhoogd risico op infecties, waaronder ernstige infecties en andere mogelijke farmacologische interacties. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Hulio kan in combinatie met methotrexaat of bepaalde anti-reumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten) gebruikt worden, of in combinatie met corticosteroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

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 Hulio-injectie.
- 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.
- Hulio mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dat noodzakelijk is.
- Volgens een studie bij zwangere vrouwen was er geen hoger risico op geboortefwijkingen wanneer een moeder tijdens de zwangerschap adalimumab had gebruikt in vergelijking met moeders met dezelfde ziekte die geen adalimumab hadden gebruikt.
- Hulio kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer u tijdens uw zwangerschap Hulio gebruikt, kan uw kind 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 van uw gebruik van Hulio tijdens uw zwangerschap voordat uw baby een vaccin krijgt toegediend. Voor meer informatie over vaccinaties, zie de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hulio kan een gering effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait (vertigo) en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden nadat Hulio is gebruikt.

Hulio bevat natrium en sorbitol

Elke voorgevulde pen Hulio bevat 38,2 mg sorbitol. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u (of uw kind) bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde pen, 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 Hulio voorschrijven als u een andere dosis Hulio nodig heeft.

Volwassenen met reumatoïde artritis, arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met deze aandoeningen is 40 mg adalimumab één keer in de twee weken.

Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Hulio gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan Hulio alleen worden voorgeschreven.

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat krijgt tijdens uw Hulio-behandeling, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg adalimumab voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 10 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 40 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren met enthesitis-gerelateerde artritis

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 15 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is 20 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De aanbevolen dosis Hulio 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 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosering. U zult moeten doorgaan met de Hulio-injecties zolang dat is aangegeven door uw arts. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg 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 15 kg tot 30 kg wegen:

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 20 mg, gevolgd door 20 mg een week later. Vervolgens is de gebruikelijke dosering 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 Hulio is een startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later. Vervolgens 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 40 mg injecties op één dag of twee 40 mg injecties per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (als twee 40 mg injecties op dezelfde 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 aangedane gebieden.

Jongeren met hidradenitis suppurativa (vanaf 12 jaar, met een gewicht van 30 kg of meer)

De aanbevolen dosis Hulio is een startdosis van 80 mg (twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week later. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan de arts van uw kind deze verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Het wordt aanbevolen dat uw kind dagelijks een antiseptisch middel gebruikt op de aangedane gebieden.

Volwassenen met de ziekte van Crohn

Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn begint met 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf twee weken daarna. Als een

sneller effect nodig is, kan uw arts u een startdosis van 160 mg (als vier 40 mg injecties op één dag of twee 40 mg injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken voorschrijven. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg 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 tot 40 kg wegen

Het gebruikelijke doseringsschema begint met 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 40 mg injecties 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 voldoende 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 begint met 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts in eerste instantie een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier 40 mg injecties op één dag of als twee 40 mg injecties per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Patiënten die een dosis van minder dan 40 mg nodig hebben, moeten de 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of 40 mg injectieflacon van Hulio gebruiken.

Volwassenen met colitis ulcerosa

De gebruikelijke dosering Hulio voor volwassenen met colitis ulcerosa begint met 160 mg (als vier 40 mg injecties op één dag of twee 40 mg injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen) gevolgd door 80 mg (als twee 40 mg injecties op één dag) twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. Als deze dosis niet voldoende werkt, kan uw arts de doseringsfrequentie 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 Hulio 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 Hulio 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 die de achterkant van het oog aantast

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met niet-infectieuze uveïtis is een aanvangsdosis van 80 mg (als twee injecties op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. U zult zo lang moeten doorgaan met de Hulio-injecties als uw arts heeft aangegeven.

Bij niet-infectieuze uveïtis kan het gebruik van corticosteroïden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden voortgezet worden naast het gebruik van Hulio. Hulio kan ook alleen worden gebruikt.

Kinderen en jongeren met chronische niet-infectieuze uveïtis

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die tot 30 kg wegen:

De gebruikelijke dosis Hulio 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 aanbevolen dosis kan worden toegediend.

Kinderen en jongeren van 2 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen:

De gebruikelijke dosis Hulio 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.

Patiënten die een lagere dosis dan 40 mg krijgen voorgeschreven, moeten Hulio 20 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of Hulio 40 mg/0,8 ml oplossing voor injectie in een injectieflacon (verkrijgbaar bij de apotheek) gebruiken.

Hoe en waar dient u Hulio toe?

Hulio wordt toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan).

Gedetailleerde instructies hoe Hulio toegediend moet worden staan in “Instructie voor gebruik”.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u per ongeluk Hulio vaker heeft geïnjecteerd dan u zou moeten doen, neem dan contact op met uw arts of apotheker en vertel hem of haar dat u teveel heeft gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u bent vergeten Hulio te injecteren, zult u de injectie Hulio moeten injecteren zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten injecteren op de dag dat u volgens het originele schema ook de volgende injectie had moeten krijgen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De beslissing om te stoppen met het gebruik van Hulio moet worden besproken met uw arts. Uw verschijnselen kunnen terugkeren wanneer de behandeling wordt 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 meteen medische behandeling vereisen.

Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Hulio-injectie.

Waarschuw onmiddellijk een arts wanneer u last heeft van de volgende verschijnselen van een allergische reactie of hartfalen:

- ernstige uitslag, netelroos;
- opgezwollen gezicht, handen of voeten;
- ademhalingsproblemen of problemen bij het slikken;
- kortademigheid bij lichamelijke inspanning of het gaan liggen, of zwelling van de voeten;
- bleek zien, duizeligheid, aanhoudende koorts, blauwe plekken of makkelijk bloeden.

Informeer uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:

- verschijnselen en symptomen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren, verzwakt of moe voelen of hoesten;
- verschijnselen van zenuw problemen zoals tintelingen, gevoelloosheid, dubbelzien of verzwakte armen of benen;
- verschijnselen 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 tekenen en symptomen die hierboven worden genoemd kunnen wijzen op de onderstaande bijwerkingen die zijn waargenomen na gebruik van 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, keelinfectie, longontsteking);
- abnormale bloed uitslagen;
- hoofdpijn;
- buikpijn;
- misselijkheid en braken;
- huiduitslag
- pijn in de botten en spieren.

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);
- oorontstekingen;
- mondinfecties (waaronder gebitsinfecties en koortslip);
- genitale infecties;
- urineweginfectie;
- schimmelinfecties;
- gewrichtsinfecties;
- goedaardige gezwellen;
- huidkanker;
- milde allergische reacties (waaronder hooikoorts);
- uitdroging;
- stemmingswisselingen (waaronder depressie);
- angst;
- moeite hebben met slapen;
- gevoelsstoornissen zoals tintelingen, prikkelingen of verdoofdheid;
- migraine;
- zenuwwortelcompressie (waaronder lage rugpijn en pijn in de benen);
- gezichtsstoornissen;
- oogontsteking, ontsteking van het ooglid en zwelling van het oog;
- draaидуizeligheid (vertigo);

- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- bloeduitstorting;
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur;
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- blauwe plekken;
- jeukende huiduitslag
- jeuk, ontsteking van de huid (waaronder eczeem);
- breken van vingernagels en teennagels;
- overmatig zweten;
- haaruitval;
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis (rode, schilferende huid);
- spierspasmen;
- bloed in de urine;
- nierfunctiestoornissen;
- pijn op de borst;
- zwelling (oedeem);
- 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 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);
- melanoom;
- lymfoom (kanker van het lymfesysteem)
- aandoeningen aan het afweersysteem die de longen, huid en lymfeklieren aan kunnen tasten (meestal uit zich dit als een ontstekingsziekte, ook wel sarcoïdose genoemd);
- vasculitis (ontsteking van een bloedvat);
- tremor (trillen);
- neuropathie (zenuwaandoening);
- beroerte;
- gehoorverlies, oorsuizen;
- onregelmatige hartslag;
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking);
- longembolie (afsluiting van een longslagader);
- overmatig vocht rond de longen;
- ontsteking van de alveoleklier
- moeilijkheden met slikken;
- galblaas ontsteking, galstenen;
- vette lever (opbouw van vet in levercellen);
- nachtzweten;
- litteken vorming;
- abnormale afbraak van spieren;
- systemische lupus erythematoses (waaronder ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);

- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie.
- ontstekingen

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast)
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipale sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals oogzenuwontsteking 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/scheur in de darm);
- hepatitis (ontsteking van de lever);
- reactivatie van hepatitis B;
- auto-immuun hepatitis (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;
- zwelling van het gezicht gecombineerd met allergische reacties;
- ontstoken huiduitslag;
- lupusachtig syndroom;
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid);
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame kanker in het bloed);
- 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 huiduitslag samen met spierzwakte;
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename).

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 doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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 Hulio voorgevulde pen bewaard worden bij kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) gedurende maximaal 8 weken – zorg ervoor dat de pen beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij kamertemperatuur, **moet de pen binnen 8 weken 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 en de datum waarna de pen moet worden afgevoerd op.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw 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 mononatriumglutamaat, sorbitol, methionine, polysorbaat 80, zoutzuur en water voor injectie (zie rubriek 2 – Hulio bevat natrium en sorbitol).

Hoe ziet Hulio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hulio 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml heldere of enigszins doorschijnende, kleurloze tot licht bruin-gele oplossing.

De Hulio voorgevulde pen is gemaakt van plastic met een stop en een naald met een naalddop. Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde pennen met 2, 2, 4 of 6 alcoholdoekjes.

Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Hulio is ook verkrijgbaar als injectieflacon voor gebruik bij kinderen of als voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Ierland
D13 R20R

Fabrikant

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Ierland

Neem voor alle informatie met over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}>.

Andere informatiebronnen:

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructie voor gebruik

Lees de instructies nauwkeurig door en volg ze stap voor stap op. U zult door uw arts, de verpleegkundige of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg geïnstrueerd worden over het toedienen van de Hulio voorgevulde pen. Vraag het uw arts of verpleegkundige als u iets niet begrijpt.

Probeer niet zelf te injecteren voordat u zeker weet hoe u de injectie moet klaarmaken en toedienen. Na een goede training, kan de injectie door u zelf toegediend worden of door een andere persoon, bijvoorbeeld door een familielid of een zorgverlener.

Elke voorgevulde pen is voor eenmalig gebruik en bevat één dosis van 40 mg adalimumab.

Meng de Hulio oplossing niet met andere geneesmiddelen.

Om u te helpen herinneren op welke dag(en) van de week Hulio geïnjecteerd moet worden, kan het nuttig zijn om hiervoor aantekeningen te maken op een kalender of in een agenda.

Voordat u begint

Ga op een rustige plek zitten met een goed verlicht, schoon en vlak werkoppervlak en verzamel alle materialen die u nodig heeft om uzelf de injectie te geven of te krijgen.

Wat heeft u nodig:

- 1 voorgevulde pen
- 1 alcoholdoekje (niet in de Hulio verpakking)
- 1 naaldencontainer (niet in de Hulio verpakking)
- 1 gaasje of watten (niet in de Hulio verpakking)

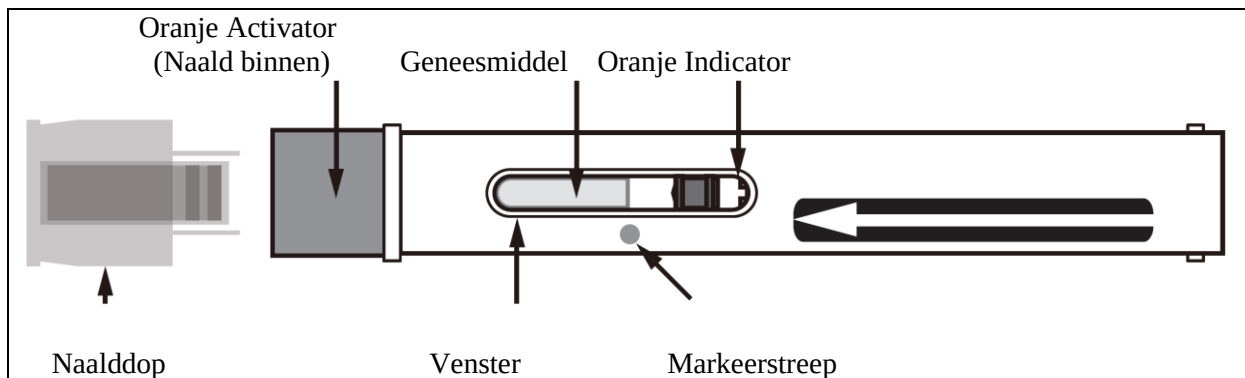
Als u niet alle materialen heeft, neem dan contact op met uw verpleegkundige of apotheker.

Klaarmaken van de voorgevulde pen

De voorgevulde pennen moeten bewaard worden in de koelkast (2 °C – 8 °C).

- Haal één voorgevulde pen uit de koelkast ten minste 30 minuten voordat u het wilt gaan gebruiken, zodat de inhoud op kamertemperatuur komt.
 - GEBRUIK GEEN andere verwarmingsbronnen zoals een magnetron of heet water om de pen op te warmen
 - LEG de pen NIET terug in de koelkast nadat het op kamertemperatuur is gekomen.
- Controleer de uiterste gebruiksdatum die op de pen staat.
 - GEBRUIK de pen NIET als de uiterste vervaldatum is verstreken.
- Controleer het venster om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel op of nabij de markeerstreep zit (u moet misschien zachtjes schudden om dit te zien), en de vloeistof helder en kleurloos is en geen deeltjes bevat.
 - GEBRUIK de pen NIET als de medicatie niet nabij de markeerstreep zit.

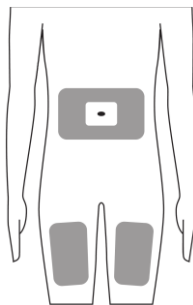
- GEBRUIK de pen NIET als de oplossing troebel of verkleurd is of als het deeltjes bevat.



Injectiestappen

Volg de onderstaande stappen nauwgezet elke keer als u Hulo voorgevulde pen injecteert:

Stap 1 – Kiezen en voorbereiden van de toedieningsplaats



Buik of dijen

Hulo voorgevulde pen is voor subcutane (onder de huid) injectie. Het moet geïnjecteerd worden in de dij of de buik.

U moet elke keer een andere injectieplaats gebruiken, waarbij de afstand tot de vorige injectieplaats ten minste 3 cm is.

Als u in de buik injecteert, moet u een plek kiezen die ten minste 5 cm van de navel ligt.

- INJECTEER NIET in huid die rood, hard, blauw of gevoelig is.
- INJECTEER NIET in littekens of zwangerschapsstrepen.
- Als u psoriasis heeft, INJECTEER NIET in verheven, dikke, rode of schilferige plekken van de huid of in huidbeschadigingen.
- INJECTEER NIET door kleding heen. Vouw kleding die de injectie plaats bedekt weg.

Stap 2 – Was uw handen

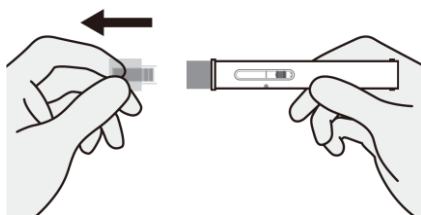
Was uw handen met water en zeep.

Stap 3 – Bereid de injectieplaats voor

Veeg de huid van de gekozen injectieplaats schoon met een alcoholdoekje.

- Laat de huid uit zichzelf drogen, niet droog blazen.
- RAAK dit deel van de huid NIET meer aan voor u gaat injecteren.

Stap 4 – Haal de dop van de pen

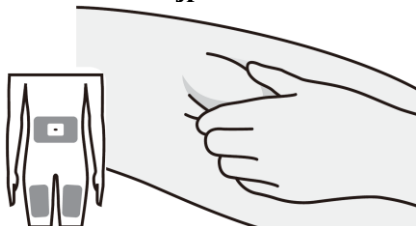


Trek de naalddop recht van de pen af. Een paar druppels vloeistof kunnen uit de naald komen, dit is normaal. Het is ook normaal als u luchtbelletjes ziet.

- VERWIJDER de naalddop NIET totdat u gaat injecteren.
- Trek de naalddop recht van de pen af, DRAAI NIET aan de dop.
- ZET de dop NIET terug of RAAK de naald NIET aan met uw vingers en laat de naald niets aanraken.
- RAAK de Oranje Activator NIET aan met uw vingers (dit is waar de naald eruit komt).

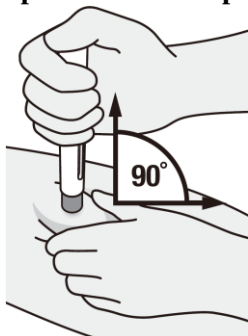
- GEBRUIK de pen NIET als hij op een hard oppervlak is gevallen. Onderdelen in de pen kunnen gebroken zijn.
- GEBRUIK de pen NIET als de naalddop ontbreekt of er niet goed op vast zit.

Stap 5 – Samenknijpen en vasthouden van de injectieplaats



Knijs voorzichtig op de injectieplaats zodat een verhoging van het gebied ontstaat en houd dat gebied stevig vast.

Stap 6 – Het plaatsen van de pen



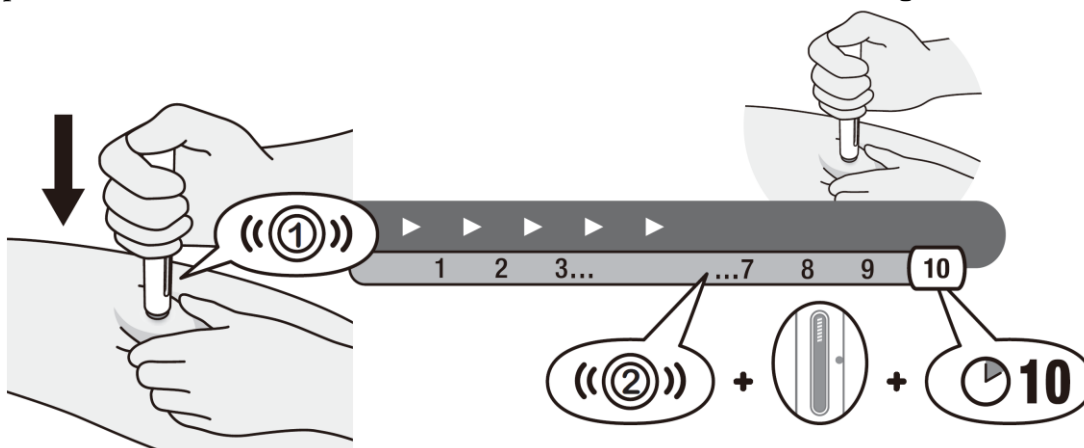
Plaats het Oranje Activator-uiteinde van de pen op de plaats van de injectie.

Houd de pen onder een hoek van 90 ° op de injectieplaats, zodat u het venster kunt zien.

Wees voorzichtig met het plaatsen van de pen om te voorkomen dat u in uw vingers injecteert terwijl u de injectieplaats vast houdt.

Stap 7 - Begin met de injectie

Stap 8 – Druk naar beneden tot de tweede “KLIK” en houd 10 seconden ingedrukt



Stap 7

Druk de romp van de pen stevig op de injectieplaats om de Oranje Activator te activeren en te beginnen met de injectie.

Druk de pen continu naar beneden na het horen van de eerste “KLIK”. Deze eerste “KLIK” geeft het begin aan van het injecteren.

In het venster beweegt de Oranje Indicator en laat de voortgang van het injecteren zien.

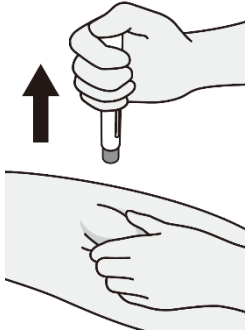
- BEWEEG OF DRAAI de pen NIET gedurende het injecteren.

Stap 8

Houd de romp van de pen continu tegen de injectieplaats totdat één, of alle, van de volgende processen plaatsvindt:

- Er klinkt een tweede “KLIK”,
- 10 seconden zijn voorbij,
- De Oranje Indicator is gestopt en blokkeert volledig het venster.

Stap 9 - Einde van de injectie, verwijder de pen



Trek de pen recht uit de injectieplaats.

Als u de injectie gegeven heeft en er ontstaat een lichte bloeding op de injectieplaats, druk dan een gaasje of wattenbolletje zachtjes tegen de huid gedurende een paar seconden - **WRIJF NIET** over de injectieplaats. Indien nodig kan de injectieplaats met een pleister bedekt worden.

Stap 10 - Weggoien van pen en dop

Gooi de gebruikte pen en dop in een goedgekeurde naaldencontainer.

Overleg met uw zorgaanbieder voor instructies hoe de gevulde naaldencontainer weggegooid moet worden.

- GEBRUIK de pen **NIET** opnieuw.
- ZET de dop **NIET** terug op de naald.
- GOOI de naaldencontainer **NIET** in de vuilnisbak.
- GEBRUIK de gebruikte naaldencontainer **NIET** opnieuw.
- Houd de naaldencontainer altijd buiten zicht en bereik van kinderen.

