

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab.

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Eén voorgevulde pen van 0,4 ml bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in Chinese Hamster Ovariumcellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing voor injectie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Reumatoïde artritis

Libmyris is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor:

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

Libmyris kan gegeven worden als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortzetting van de 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.

## Juvenile idiopathische artritis

### *Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis*

Libmyris is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juvenile idiopathische artritis, bij patiënten vanaf de leeftijd van 2 jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op één of meerdere DMARD's. Libmyris kan als monotherapie worden gebruikt in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortzetting van de 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*

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

## Axiale spondylartritis

### *Spondylitis ankylopoetica (AS)*

Libmyris is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige actieve AS bij volwassenen die onvoldoende gereageerd hebben op conventionele therapie.

### *Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS*

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

## Artritis psoriatica

Libmyris is geïndiceerd voor de behandeling van actieve en progressieve artritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met DMARD's 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

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

## Juvenile plaque psoriasis

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

## Hidradenitis suppurativa (HS)

Libmyris is geïndiceerd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS (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

Libmyris is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, bij volwassen patiënten die niet gereageerd hebben op een volledige en adequate behandeling met een

corticosteroïd en/of een immunosuppressivum, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

#### Juvenile ziekte van Crohn

Libmyris 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 immuunmodulerend middel, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

#### Colitis ulcerosa

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

#### Juvenile colitis ulcerosa

Libmyris 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

Libmyris 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.

#### Juvenile uveïtis

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

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

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

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

## Dosering

### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosis Libmyris 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 Libmyris.

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

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

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

### Onderbreking van de toediening

Het kan nodig zijn de toediening te onderbreken, bijvoorbeeld voor een operatie of wanneer een ernstige infectie optreedt.

Beschikbare gegevens suggereren dat het opnieuw starten met adalimumab na stopzetting voor 70 dagen of langer, resulteerde in een even grote klinische respons en een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als voor de onderbreking.

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

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

Beschikbare data geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. 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 Libmyris 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 Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken baat hebben bij een verhoging van de dosis naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken. Bij patiënten met onvoldoende respons op Libmyris dienen de voordelen en risico's van voortgezette wekelijkse 40 mg of 80 mg eenmaal per twee weken zorgvuldig te worden afgewogen nadat de dosis is verhoogd (zie rubriek 5.1). Als de respons voldoende is met 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken, kan de dosis vervolgens weer naar 40 mg eenmaal per twee weken verlaagd worden.

### *Hidradenitis suppurativa (HS)*

Het aanbevolen Libmyris-doseringsschema voor volwassen patiënten met HS start met 160 mg op dag 1 (dosis kan worden toegediend als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee achtereenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later op dag 15 (dosis

wordt toegediend als twee injecties van 40 mg op één dag). Twee weken later (dag 29) wordt de therapie voortgezet met een dosis van 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken (toegediend als twee 40 mg injecties op één dag). Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met Libmyris worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Libmyris 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 Libmyris 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).

#### *De ziekte van Crohn*

Het aanbevolen Libmyris inductiedoseringschema voor volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg in week 2. Indien er een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 160 mg in week 0 (toegediend als vier 40 mg injecties op één dag of als twee 40 mg injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg in week 2 worden gebruikt (toegediend als twee 40 mg injecties op één dag), 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 Libmyris en symptomen van de ziekte terugkeren, Libmyris opnieuw worden toegediend. Er is weinig ervaring met opnieuw toedienen na meer dan 8 weken sinds de vorige dosis.

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

Sommige patiënten die een verminderde respons ervaren op Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosis naar eenmaal per week Libmyris 40 mg of 80 mg eenmaal per twee weken.

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

#### *Colitis ulcerosa*

Het aanbevolen Libmyris 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 corticosteroiden geleidelijk worden afgebouwd, overeenkomstig klinische richtlijnen.

Sommige patiënten die een verminderde respons ervaren op 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosis naar eenmaal per week 40 mg Libmyris 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 Libmyris dient niet te worden voortgezet bij patiënten die binnen deze periode geen respons ervaren.

### *Uveïtis*

De aanbevolen dosering Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris.

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

### 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*

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

### Juvenile idiopathische artritis

#### *Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar*

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

**Tabel 1 Libmyris dosis voor patiënten met polyarticulaire juvenile idiopathische artritis**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Doseringsschema</b>
10 kg tot < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg eenmaal per twee weken

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

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

#### *Enthesitis-gerelateerde artritis*

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

**Tabel 2 Libmyris dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Doseringsschema</b>
15 kg tot < 30 kg	-
≥ 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.

#### Artritis psoriatica en axiale spondylartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij pediatrie patiënten voor de indicaties AS en artritis psoriatica.

#### Juvenile plaque psoriasis

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

**Tabel 3 Adalimumab dosis voor kinderen met plaque psoriasis**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Doseringsschema</b>
15 kg tot < 30 kg	-
≥ 30 kg	Aanvangsdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis

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

Als herbehandeling met adalimumab 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.

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

Er zijn geen klinische studies met adalimumab in adolescentie 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 Libmyris is 80 mg in week 0 gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1 via subcutane injectie.

Bij adolescentie patiënten die onvoldoende reageren op Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kan verhoging van de dosis 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 Libmyris worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Libmyris 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 Libmyris.

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.

#### Juvenile ziekte van Crohn

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

**Tabel 4 Adalimumab dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Inductiedosering</b>	<b>Onderhoudsdosering vanaf week 4</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2*</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2</li></ul>	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2</li></ul>	40 mg eenmaal per twee weken

\* Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben.

Patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosis:

- < 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 Libmyris bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

#### Juvenile colitis ulcerosa

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

**Tabel 5 Adalimumab dosis voor pediatrische patiënten met colitis ulcerosa**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Inductiedosering</b>	<b>Onderhoudsdosering vanaf week 4*</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg in week 0 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag) en</li> <li>• 40 mg in week 2 (gegeven als één injectie met 40 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg eenmaal per twee weken</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 80 mg in week 2 (gegeven als twee injectie met 40 mg op één dag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg eenmaal per twee weken</li> </ul>

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

#### Juvenile uveïtis

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

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

**Tabel 6 Adalimumab dosis voor kinderen met uveïtis**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Doseringsschema</b>
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat

Bij initiatie van de Libmyris-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 adalimumab 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).

#### Wijze van toediening

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

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg en voorgevulde pen van 40 mg en als voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).
- Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

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

#### Infecties

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

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

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Libmyris, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Libmyris 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 Libmyris 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 patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral in ernstig zieke en immuunincompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Libmyris-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 Libmyris 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 Libmyris bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculosestest 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord op 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 Libmyris te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

### Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder adalimumab, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of röntgenografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, waaronder multipele sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Libmyris wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Libmyris 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 Libmyris-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 Libmyris 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 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 postmarketing gevallen vastgesteld van heptosplenisch 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 heptosplenische 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 Libmyris moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van heptosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Libmyris 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. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om deze patiënten met Libmyris 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 PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Libmyris 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 ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

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

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

### Auto-immuunprocessen

De behandeling met Libmyris 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 Libmyris symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Libmyris 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 Libmyris 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.

### Dunnedarmobstructie

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

### Ouderen

De frequentie van ernstige infecties tijdens adalimumab-behandeling was hoger bij patiënten ouder dan 65 jaar (3,7%) dan bij patiënten jonger dan 65 jaar (1,5%). Enkele hadden een fatale uitkomst.

Bijzondere aandacht voor het risico op infecties dient in acht genomen te worden bij de behandeling van ouderen.

#### Pediatrische patiënten

Zie “Vaccinaties” hierboven.

#### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,4 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

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

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

#### Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1500 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 tenminste 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. Libmyris 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**

Libmyris kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Libmyris (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 (AS en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), artritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, HS 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 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 hieronder in tabel 7: 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**

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
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

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
	Soms	Neurologische infecties (waaronder virale meningitis), Opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), Bacteriële infecties, Ooginfecties, Diverticulitis <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cel lymfoom <sup>1)</sup> Merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid) <sup>1)</sup> , 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 <sup>1)</sup> , Vasculitis
	Zelden	Anafylaxie <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
	Zelden	Multipele sclerose, Demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom) <sup>1)</sup>
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornis, Conjunctivitis, Blefaritis, Zwelling van het oog
	Soms	Dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Draaiduizeligheid
	Soms	Dooftheid, Tinnitus
Hartaandoeningen*	Vaak	Tachycardie
	Soms	Myocardinfarct <sup>1)</sup> , Aritmieën, Congestief hartfalen
	Zelden	Hartstilstand
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, Blozen, Hematoom
	Soms	Aneurysma aortae, Bloedvatafsluiting, Tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen*	Vaak	Astma, Dyspneu, Hoesten
	Soms	Longembolie <sup>1)</sup> , Interstitiële longaandoening, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Pneumonitis, Pleurale effusie <sup>1)</sup>
	Zelden	Pulmonale fibrose <sup>1)</sup>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn, Misselijkheid en braken
	Vaak	Maag-darmbloeding, Dyspepsie, Refluxoesofagitis, Siccasyndroom
	Soms	Pancreatitis, Slikklachten, Zwelling van het gezicht
	Zelden	Intestinale perforatie <sup>1)</sup>
Lever- en galaandoeningen*	Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen
	Soms	Cholecystitis en cholelithiase, Hepatische steatose, Verhoogd bilirubine
	Zelden	Hepatitis Reactivatie van hepatitis B <sup>1)</sup> Auto-immuun hepatitis <sup>1)</sup>
	Niet bekend	Leverfalen <sup>1)</sup>

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	Vaak	Verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris) <sup>1)</sup> , Urticaria, Blauwe plekken (waaronder purpura), Dermatitis (waaronder eczeem), Breken van de nagels, Overmatig zweten, Alopecia <sup>1)</sup> , Pruritus
	Soms	Nachtzweten, Litteken
	Zelden	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-syndroom <sup>1)</sup> , Angio-oedeem <sup>1)</sup> , Cutane vasculitis <sup>1)</sup> , Lichenoïde huidreactie <sup>1)</sup>
	Niet bekend	Verergering van symptomen van dermatomyositis <sup>1)</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierpijn
	Vaak	Spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinekinase in het bloed)
	Soms	Rabdomyolyse, Systemische lupus erythematoses
	Zelden	Lupus-achtig syndroom <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
	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 <sup>2)</sup>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Vertraagd herstel

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

\*\* inclusief aanvullende open label onderzoeken

<sup>1)</sup> inclusief spontane meldingen

<sup>2)</sup> 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrie patiënten met chronische plaque psoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 93 pediatrie patiënten met een blootstelling van 65,3 patiëntjaren tijdens een adalimumab-onderzoek bij pediatrie patiënten met colitis ulcerosa. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrie patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrie patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van belangrijke adalimumab onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, AS, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis psoriatica, psoriasis, HS, 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 postmarketing ervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de incidentie van maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaar. De 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 postmarketing gevallen van hepatosplenisch T-cellymfoom zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met adalimumab (zie rubriek 4.4).

#### *Autoantilichamen*

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met adalimumab behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve-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 artritis 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 artritis 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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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 pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen patiënten met HS 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 ALAT-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- $\alpha$ ) remmers. ATC-code: L04AB04

Libmyris 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 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 HS 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 $\alpha$ . 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 goed gecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld. Pijn op de injectieplaats met adalimumab 40 mg/0,4 ml werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, enkel-blinde, uit twee periodes bestaande cross-over-onderzoeken met actief controlemiddel.

In RA onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die  $\geq 18$  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  $\geq 18$  jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met antireumatische middelen niet geslaagd was. Doses van 20 mg 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  $\geq 18$  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/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  $\geq 18$  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.

RA onderzoeken VI en VII evalueerden elk 60 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis in de leeftijd  $\geq 18$  jaar. Deelnemende patiënten waren huidige gebruikers van adalimumab 40 mg/0,8 ml die hun gemiddelde pijn op de injectieplaats beoordeelden met minstens 3 cm (op een 0-10 cm VAS) of biological-naïeve patiënten die startten met adalimumab 40 mg/0,8 ml. De patiënten werden gerandomiseerd naar een enkele dosis adalimumab 40 mg/0,8 ml of adalimumab 40 mg/0,4 ml, gevolgd door een enkele injectie van de andere behandeling bij de volgende dosering.

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. Het primaire eindpunt in RA onderzoeken VI en VII was pijn op de injectieplaats onmiddellijk na de injectie, zoals gemeten op een 0-10 cm VAS.

#### ACR-respons

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

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

Respons	RA onderzoek I <sup>a**</sup>		RA onderzoek II <sup>a**</sup>		RA onderzoek III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> N = 60	Adalimu- mab <sup>b</sup> / MXT <sup>c</sup> N = 63	Placebo N = 110	Adalimu- mab <sup>b</sup> N = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> N = 200	Adalimu- mab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> 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%

<sup>a</sup> RA onderzoek I op 24 weken, RA onderzoek II op 26 weken en RA onderzoek III op 24 en 52 weken

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab, eenmaal per twee weken toegediend

<sup>c</sup> 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	Adalimu- mab N = 274	Adalimu- mab/ MTX N = 268	p-waarde <sup>a</sup>	p-waarde <sup>b</sup>	p-waarde <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>b</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>c</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

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 een maal 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-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**

	Placbo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg eenmaal per twee weken	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% betrouwbaarheidsinterval <sup>b</sup> )	p-waarde
Totale Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosiescore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN-score <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	< 0,002

<sup>a</sup> methotrexaat

<sup>b</sup> 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab.

<sup>c</sup> Gebaseerd op rank analyse

<sup>d</sup> 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 verandering in week 52 in RA onderzoek V**

	MTX  N = 257 (95% betrouw- baarheids- interval)	Adalimumab  N = 274 (95% betrouw- baarheids- interval)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95% betrouw- baarheids- interval)	p- waarde <sup>a</sup>	p- waarde <sup>b</sup>	p- waarde <sup>c</sup>
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 <sup>d</sup>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>b</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>c</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

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 goed gecontroleerde 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.

### Pijn op de injectieplaats

In de samengevoegde cross-over RA onderzoeken VI en VII werd direct na de dosering een statistisch significant verschil in pijn op de injectieplaats waargenomen tussen adalimumab 40 mg/0,8 ml en adalimumab 40 mg/0,4 ml (gemiddelde VAS van 3,7 cm versus 1,2 cm, op een schaal van 0-10 cm,  $P < 0,001$ ). Dit duidde op een mediane vermindering van 84% van pijn op de injectieplaats.

### Axiale spondylartritis

#### Spondylitis ankylopoetica (AS)

Adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met AS 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 glucocorticoiden. 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 AS bij patiënten die met 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**

<b>Respons</b>	<b>Placebo N = 107</b>	<b>Adalimumab N = 208</b>
ASAS <sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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

<sup>a</sup> Onderzoek naar AS

<sup>b</sup> 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 AS.

#### Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS (nr-axSpA). In het nr-axSpA I-onderzoek werden patiënten met actieve nr-axSpA onderzocht. In het nr-axSpA II-onderzoek kregen patiënten met actieve nr-axSpA die tijdens open-label behandeling met adalimumab remissie hadden bereikt, een placebo behandeling of werd de behandeling met adalimumab voortgezet.

#### Nr-axSpA I-onderzoek

In het nr-axSpA I-onderzoek werd adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken, onderzocht 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  $\geq 1$  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 I**

<b>Dubbelblind Respons op week 12</b>	<b>Placebo N = 94</b>	<b>Adalimumab N = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS partiële remissie	5%	16%*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35%**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS inactieve ziekte	4%	24%***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MRI sacro-iliacale gewrichten <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI wervelkolom <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> Onderzoek door spondylarthritis internationale gemeenschap (Assessments in SpondyloArthritis international Society)

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

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

<sup>d</sup> gemiddelde verandering van baseline

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

<sup>f</sup> high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)

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

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

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

<sup>j</sup> 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  $\geq 2$  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.

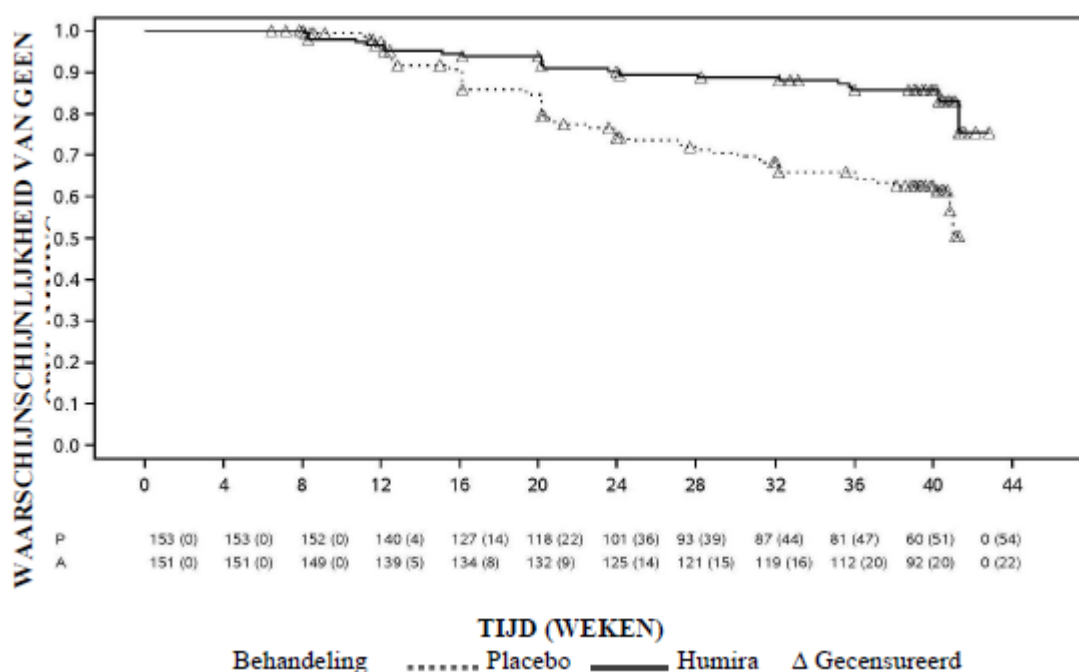
Deze patiënten vertoonden ook objectief bewijs van ontsteking in de sacro-iliacale gewrichten of de wervelkolom op MRI of een verhoogd hs-CRP. Patiënten die tijdens de open-label periode aanhoudende remissie bereikten gedurende minimaal 12 weken (N = 305) (ASDAS  $< 1,3$  op week 16,



20, 24 en 28) werden vervolgens gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van de 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 tenminste 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 placebogroep, 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 toegewezen aan de placebogroep gedurende de dubbelblinde periode van het onderzoek (tabel 14).

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

Dubbelblind Respons in	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1%	70,4%***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8%	65,8%***
ASAS <sup>a</sup> Partiële remissie	26,8%	42,1%**
ASDAS <sup>c</sup> Inactieve ziekte	33,3%	57,2%***
Partiële opvlamming <sup>d</sup>	64,1%	40,8%***

<sup>a</sup> Assessments in SpondyloArthritis international Society

<sup>b</sup> Baseline is gedefinieerd als open label baseline wanneer patiënten actieve ziekte hebben.

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

<sup>d</sup> 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 AS-achtige arthritis psoriatica door het geringe aantal patiënten dat onderzocht is.

**Tabel 15 ACR-respons in placebogecontroleerde onderzoeken bij arthritis psoriatica (percentage patiënten)**

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

Radiologische veranderingen werden beoordeeld in de onderzoeken bij 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 arthritis).

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 adalimumabgroep (in week 48).

Bij patiënten die behandeld werden met adalimumab en die geen radiografische progressie ten opzichte van de uitgangssituatie hadden in week 48 (N = 102), had 84% in de periode tot en met 144 weken behandeling nog steeds geen radiografische progressie.

Bij met adalimumab behandelde patiënten werd in week 24 statistisch significante verbetering in lichamelijk functioneren geconstateerd in vergelijking met placebo zoals beoordeeld d.m.v. HAQ en Short Form Health Survey (SF 36). Het verbeterde lichamelijk functioneren hield aan gedurende het open-label extensieonderzoek tot en met week 136.

### *Psoriasis*

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis ( $\geq 10\%$  aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) en *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)  $\geq 12$  of  $\geq 10$ ) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïncludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (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 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 Psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75 respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 16 en 17).

**Tabel 16 Psoriasisonderzoek I (REVEAL) – Resultaten werkzaamheid na 16 weken**

	<b>Placebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>eenmaal per twee weken</b> N = 814 n (%)
>PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Schoon/minimaal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Het percentage patiënten dat PASI 75 respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond		
<sup>b</sup> p<0,001, adalimumab versus placebo		

**Tabel 17 Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) – Resultaten werkzaamheid na 16 weken**

	<b>Placebo</b> N=53 n (%)	<b>MTX</b> N=110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg</b> <b>eenmaal per twee</b> <b>weken</b> N = 108 n (%)
>PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: Schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 adalimumab versus placebo			
<sup>b</sup> p<0,001 adalimumab versus methotrexaat			
<sup>c</sup> p<0,01 adalimumab versus placebo			
<sup>d</sup> 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 openlabel 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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F Schoon/minimaal en $\geq 2$ -gradaties verbetering (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Veranderingspercentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> $p < 0,001$ , adalimumab vs. placebo					

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken en in een open-label onderzoek bij volwassen patiënten met matige tot ernstige 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 eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. Gelijktijdig gebruik van antibiotica was tijdens het onderzoek niet toegestaan. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die adalimumab hadden gekregen in behandelperiode A, opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week adalimumab 40 mg, eenmaal per twee weken adalimumab 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eenmaal per week 40 mg adalimumab.

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

Patiënten die aan de HS-I- en HS-II-onderzoeken deelnamen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een open-label extensieonderzoek waarin eenmaal per 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 in de studie kwamen met een aanvankelijke baselinescore van 3 of hoger op een 11-puntsschaal.

In week 12 was het aantal met adalimumab behandelde patiënten dat HiSCR bereikte significant hoger dan het aantal placebopatiënten dat HiSCR bereikte. In week 12 ervaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 19). Patiënten die met adalimumab werden behandeld, hadden gedurende de eerste 12 weken van de behandeling een significant lager risico op 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 wekelijks	Placebo	Adalimumab 40 mg wekelijks
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) <sup>a</sup>	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥30% afname van huidpijn <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

\* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,001$ , adalimumab versus placebo  
<sup>a</sup> Onder alle gerandomiseerde patiënten.  
<sup>b</sup> Onder patiënten met een HS-gerelateerde huidpijnbeoordeling bij baseline van  $\geq 3$ , 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 adalimumabgroep.

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 geneesmiddelbehandeling, zoals gemeten door de Treatment Satisfaction Questionnaire – geneesmiddelen (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<sup>a</sup> die HiSCR<sup>b</sup> bereikten op week 24 en 36 nadat na adalimumab op week 12 de wekelijkse behandeling opnieuw was toegewezen**

	<b>Placebo (behandeling gestaakt) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per week N = 70</b>
Week 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Week 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>a</sup> Patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week adalimumab 40 mg na 12 weken behandeling.			
<sup>b</sup> 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 HSII, was 12 weken na herintroductie van eenmaal per week adalimumab 40 mg het HiSCR-percentages 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)  $\geq 220$  en  $\leq 450$ ) 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 nonresponders 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 eenmaal per week, of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI  $\geq$  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)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Adalimumab eenmaal per twee weken</b>	<b>40 mg Adalimumab eenmaal per weken</b>
<b>Week 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
patiënten met steroïdvrije remissie voor $\geq 90$ dagen <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>Week 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%
patiënten met steroïdvrije remissie voor $\geq 90$ dagen <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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 adalimumabbehandelingsgroepen in vergelijking met de placebogroep.

#### *Colitis ulcerosa*

De veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo score 6 tot 12 met een endoscopie subscore van 2 tot 3) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken.

In onderzoek UC-I werden 390 patiënten die naïef waren voor TNF-antagonisten gerandomiseerd om 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  $\leq 2$  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
<b>Week 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinische respons	18%	30%*
Klinische remissie	9%	17%*
Mucosale genezing	15%	25%*
Steroïde-vrije remissie voor $\geq 90$ dagen <sup>a</sup>	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
<b>Week 8 en 52</b>		
Aanhoudende respons	12%	24%**
Aanhoudende remissie	4%	8%*
Aanhoudende mucosale genezing	11%	19%*

Klinische remissie is Mayo score  $\leq 2$  met geen subscore  $> 1$ ;

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

\*p<0,05 voor adalimumab vs. placebo paarsgewijze vergelijking van proporties

\*\*p<0,001 voor adalimumab vs. placebo paarsgewijze vergelijking van proporties

<sup>a</sup> Van degenen die bij aanvang corticosteroiden 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  $\geq 90$  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 langetermijn extensie-onderzoek (UC-III) over te stappen. Na 3 jaar behandeling met adalimumab bleef 75% (301/402) in klinische remissie op basis van partiële Mayo score.

#### Ziekenhuisopnames

In studie UC-I en UC-II werden gedurende 52 weken minder ziekenhuisopnames voor alle oorzaken en ziekenhuisopnames gerelateerd aan UC waargenomen in de groep behandeld met adalimumab in vergelijking met de placebo-arm. Het aantal ziekenhuisopnames voor alle oorzaken in de groep behandeld met adalimumab was 0,18 per patiëntjaar versus 0,26 per patiëntjaar in de placebogroep en de overeenkomstige cijfers voor UC-gerelateerde ziekenhuisopnames waren 0,12 per patiëntjaar versus 0,22 per patiëntjaar.

#### Kwaliteit van leven

In studie UC-II resulteerde behandeling met adalimumab tot verbeteringen in de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) score.

#### Uveïtis

De veiligheid en 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 aanvangsdosering. Gelijktijdige vaste doses van een 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 gestandaardiseerde dosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroiden in week 15.

In studie UV II werden 226 patiënten geëvalueerd met inactieve uveïtis die een chronische behandeling met corticosteroiden (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 corticosteroiden 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, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer, mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH) 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 24). Beide studies toonden een vroeg en aanhoudend effect van adalimumab aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 2).

**Tabel 24 Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II**

Analyse behandeling	N	Falen N (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR*	CI 95% voor HR <sup>a</sup>	p- waarde <sup>b</sup>
<b>Tijd tot het falen van de behandeling op of na week 6 in studie UV I</b>						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	660 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Tijd tot het falen van de behandeling op of na week 6 in studie UV II</b>						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

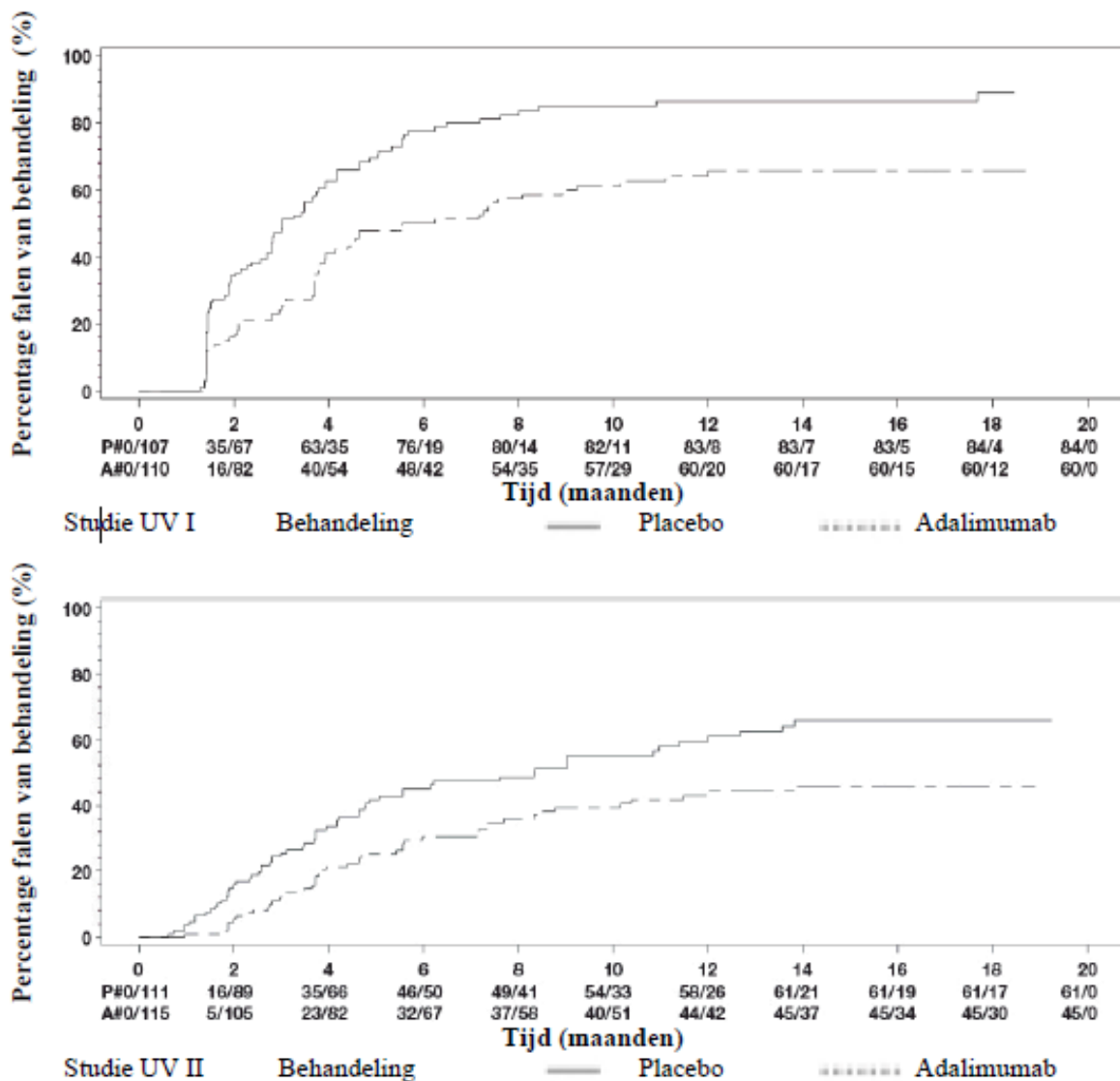
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

<sup>a</sup> HR van adalimumab versus placebo uit proportionele risicoregressie met behandeling als factor.

<sup>b</sup> 2-zijdige p-waarde uit de log-rank test.

<sup>c</sup> 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 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, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer  $\leq 0,5+$ , mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH)  $\leq 0,5+$ ) met een gelijktijdig toegediende dosis steroid  $\leq 7,5$  mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroiden 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

Tijdens de behandeling met adalimumab kunnen anti-adalimumab antilichamen ontstaan. 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 negatieve of positieve polyarthritis en uitgebreide oligoarthritis).

#### pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase (OL LI) werden patiënten in twee groepen verdeeld, MTX (methotrexaat)-behandeld of niet-MTX-behandeld. Patiënten in het niet-MTX deel waren ofwel naïef voor MTX, of MTX was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gedisccontinueerd. De doseringen 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/m<sup>2</sup> 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**

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

Patiënten met een ACR Pedi 30 respons in week 16 kwamen in aanmerking voor randomisatie naar de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna nog gedurende 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  van de 6 ACR Pedi kerncriteria,  $\geq 2$  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 responsen 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				
<b>Dubbelblind 32 weken</b>	<b>Adalimumab/ MTX (N = 38)</b>	<b>Placebo/ MTX (N = 37)</b>	<b>Adalimumab (N = 30)</b>	<b>Placebo (N = 28)</b>
Opvlammingen van de ziekte aan het einde van de 32 weken <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Mediane tijd tot opvlamming van de ziekte	> 32 weken	20 weken	> 32 weken	14 weken

<sup>a</sup> ACR Pedi 30/50/70 responsen waren in week 48 significant hoger dan bij met placebo behandelde patiënten

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

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

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

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

### pJIA II

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

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

### Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per 2 weken óf 24 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 40 mg óf placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label (OL) periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m<sup>2</sup> BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwellings niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane procentuele verandering -88,9%) in patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (mediane procentuele verandering -50,0%) in patiënten in de placebogroep. Gedurende de OL periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de 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 beoordeeld 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 topicale therapie en heliotherapie of lichttherapie.

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

**Tabel 27 Juveniele plaque psoriasis – Resultaten werkzaamheid na 16 weken**

	<b>MTX<sup>a</sup></b> <b>N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg</b> <b>eenmaal per twee weken</b> <b>N = 38</b>
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Schoon/minimaal <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)
<sup>a</sup> MTX = methotrexaat <sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX <sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX		

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

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

### *Hidradenitis suppurativa bij adolescenten*

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

### *Juveniele ziekte van Crohn*

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

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

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien in tabel 28.

**Tabel 28 Onderhoudsdoseringsschema**

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

### *Werkzaamheidsresultaten*

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

Percentages klinische remissie en klinische respons (gedefinieerd als reductie in PCDAI score van ten minste 15 punten ten opzichte van baseline) zijn weergegeven in tabel 29. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immuunmodulerende middelen zijn weergegeven in tabel 30.



**Tabel 29 Onderzoek juveniele ziekte van Crohn  
PCDAI klinische remissie en respons**

	<b>Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N = 93</b>	<b>Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N = 95</b>	<b>p-waarde*</b>
<b>Week 26</b>			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
<b>Week 52</b>			
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 corticosteroiden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie**

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

<sup>1</sup> p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering.

<sup>2</sup> Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden gediscontinueerd op of na week 26 naar het oordeel van de onderzoeker wanneer de patiënt voldeed aan het klinische responscriterium

<sup>3</sup> gedefinieerd als het sluiten van alle fistels die vanaf baseline gedurende ten minste 2 opeenvolgende bezoeken na baseline draineerden

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

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

Honderd patiënten (n = 100) uit het onderzoek bij pediatrie patiënten met de ziekte van Crohn namen verder deel aan een open-label langetermijnnextensiestudie. 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 pediatrie 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 corticosteroiden kregen konden hun corticosteroidenbehandeling 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  $\geq 2$  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 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  $\leq 2$  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**

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

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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  $\geq 3$  punten en  $\geq 30\%$  ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing (gedefinieerd als Mayo-endoscopiesubscore  $\leq 1$ ) 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**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per week N = 31</b>
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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week

<sup>c</sup> 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**

	<b>Week 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N = 47</b>
Klinische remissie volgens PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinische respons volgens PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Week 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per week N = 31</b>
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%)
<p><sup>a</sup> 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</p> <p><sup>b</sup> 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</p> <p><sup>c</sup> 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</p> <p><sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken</p> <p><sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week</p> <p>Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6</p> <p>Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht het eindpunt niet te hebben bereikt</p> <p>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</p>		

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

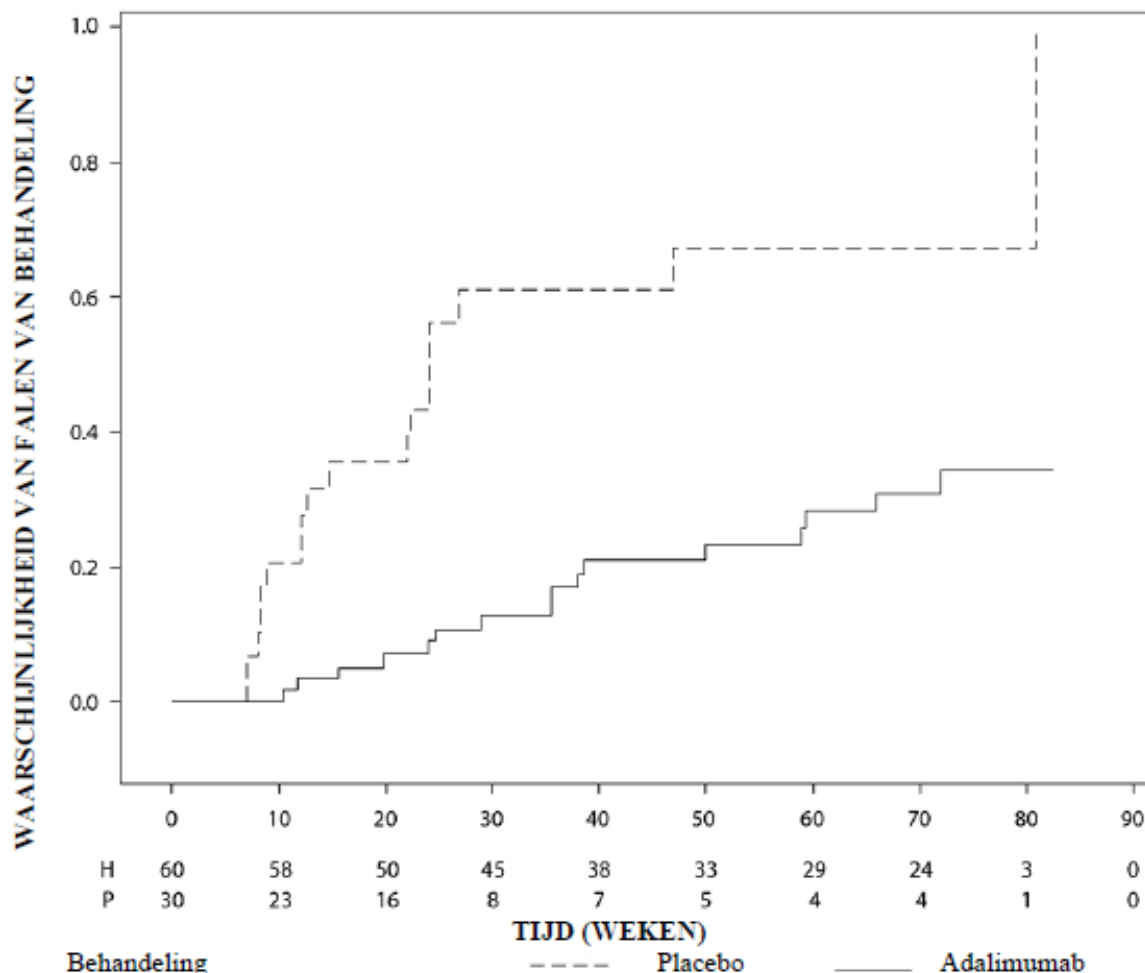
(indien < 30 kg) of 40 mg adalimumab (indien  $\geq$  30 kg) eenmaal per twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

Het primaire eindpunt was ‘tijd tot falen van de behandeling’. De criteria voor falen van de behandeling waren verergering of aanhoudend uitblijven van verbetering van de oogontsteking, gedeeltelijke verbetering met optreden van aanhoudende oculaire comorbiditeiten of verergering van oculaire comorbiditeiten, niet-toegestaan gebruik van gelijktijdige 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 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%-BI: 0,12, 0,49]).

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



NB: P = placebo (aantal met risico); H = adalimumab (aantal met risico)

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt.

De gemiddelde geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken uitgevoerd met het referentieproduct 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  $\mu\text{g/ml}$  (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9  $\mu\text{g/ml}$  (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  $\text{mg/m}^2$  (tot 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  $5,6 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en  $10,9 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$  (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  $\text{mg/m}^2$  adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab  $6,0 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en  $7,9 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  (71,2% CV) bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24  $\text{mg/m}^2$  (tot 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  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  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 ( $\pm\text{SD}$ ) steady-state dalconcentratie in week 68,  $8,0 \pm 4,6 \mu\text{g/ml}$ .

Bij volwassen patiënten met psoriasis was de gemiddelde steady-state dalconcentratie 5  $\mu\text{g/ml}$  gedurende behandeling met monotherapie adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken.

Na subcutane toediening van 0,8 mg/kg (tot maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrie patiënten met chronische plaque psoriasis was de gemiddelde  $\pm\text{SD}$  steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/ml}$  (79% CV).

Bij volwassen patiënten met HS 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  $\mu\text{g/ml}$  in week 2 en week 4. De gemiddelde steady-state dalconcentraties van week 12 tot en met week 36 bedroegen ongeveer 8 tot 10  $\mu\text{g/ml}$  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 pediatrie patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Het aanbevolen doseringsschema voor HS bij adolescenten is 40 mg eenmaal per twee weken. Omdat de lichaamsgrootte invloed kan hebben op de blootstelling aan adalimumab, kunnen adolescenten met een hoger lichaamsgewicht en onvoldoende respons baat hebben bij de aanbevolen dosering voor volwassenen van eenmaal per week 40 mg.

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

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde (±SD) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering 9,5±5,6 µg/ml en voor de groep met lage dosering 3,5±2,2 µg/ml. De gemiddelde dalconcentraties werden gedurende 52 weken gehandhaafd bij patiënten die een voortzetting van de behandeling met adalimumab eenmaal per twee weken kregen. Bij patiënten voor wie de dosering werd verhoogd van eenmaal per twee weken naar een wekelijkse dosering waren de gemiddelde (±SD) serumconcentraties van adalimumab in week 52 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, wekelijks) en 6,7±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±3,28 µg/ml in week 52. Bij patiënten die eenmaal per week 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) kregen, was de gemiddelde (±SD) steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum 15,7±5,60 µg/ml in week 52.

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

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtis patiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij pediatrie 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 pediatrie 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-ape 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**

Natriumchloride  
Sucrose  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties  
Zoutzuur (voor instellen van de pH)  
Natriumhydroxide (voor instellen van de pH)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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



### **6.3 Houdbaarheid**

#### Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

3 jaar

#### Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2 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 voorgevulde spuit of voorgevulde pen mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 30 dagen. De voorgevulde spuit of de voorgevulde pen moet worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 30 dagen wordt gebruikt.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

#### Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde type I glazen injectiespuit met een vaste 29-gauge naald, verlengde vingergrepen en naaldbeschermer en een plunjerstop (broombutyl rubber).

Verpakkingsgrootten: 1, 2 of 6 voorgevulde spuiten verpakt in een PVC/PE blisterverpakking, met 1, 2 of 6 alcoholdoekjes.

#### Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevuld naald-injectiesysteem (auto-injector) met een voorgevulde type I glazen spuit met een vaste 29-gauge naald en een plunjerstopper (broombutyl rubber). De wegwerper is een handmatig mechanisch injectieapparaat voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootten: 1, 2 of 6 voorgevulde pennen verpakt in een PVC/PE blisterverpakking, met 1, 2 of 6 alcoholdoekjes

### **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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

#### Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/21/1590/001

EU/1/21/1590/002  
EU/1/21/1590/003

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

EU/1/21/1590/004  
EU/1/21/1590/005  
EU/1/21/1590/006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2021

**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>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Libmyris 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat een enkele dosis van 80 mg adalimumab.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt in Chinese Hamster Ovariumcellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze oplossing voor injectie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Reumatoïde artritis

Libmyris is in combinatie met methotrexaat geïndiceerd voor:

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

Libmyris kan gegeven worden als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortzetting van de 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.

#### Psoriasis

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

#### Hidradenitis suppurativa (HS)

Libmyris is geïndiceerd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige HS (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

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

### Juvenile ziekte van Crohn

Libmyris 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 immuunmodulerend middel, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat.

### Colitis ulcerosa

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

### Juvenile colitis ulcerosa

Libmyris 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

Libmyris 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.

### Juvenile uveïtis

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

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

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

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

## Dosering

### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosis Libmyris 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 Libmyris.

Glucocorticoïden, salicylaten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of analgetica kunnen gedurende de behandeling met Libmyris worden gecontinueerd. Aangaande de combinatie met andere antireumatische geneesmiddelen anders dan methotrexaat zie rubrieken 4.4 en 5.1.

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

Beschikbare data geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. 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 Libmyris 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. Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit en/of voorgevulde pen is beschikbaar voor de onderhoudsdosering.

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 Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken baat hebben bij een verhoging van de dosis naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken. Bij patiënten met onvoldoende respons op de behandeling met 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken dienen de voordelen en risico's zorgvuldig te worden afgewogen nadat de dosis 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 dosis vervolgens weer naar 40 mg eenmaal per twee weken verlaagd worden.

### *Hidradenitis suppurativa*

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

#### *De ziekte van Crohn*

Het aanbevolen Libmyris inductiedoseringschema 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 (dosis kan worden toegediend als twee injecties van 80 mg op één dag of als één injectie van 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg in week 2 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 Libmyris en symptomen van de ziekte terugkeren, Libmyris 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 Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosis naar eenmaal per week 40 mg of 80 mg eenmaal per twee weken.

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

#### *Colitis ulcerosa*

Het aanbevolen Libmyris inductiedoseringschema voor volwassen patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa is 160 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als twee injecties van 80 mg op één dag of als één injectie van 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) en 80 mg in week 2. 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 40 mg eenmaal per twee weken, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosis naar eenmaal per week 40 mg Libmyris 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 Libmyris dient niet te worden voortgezet bij patiënten die binnen deze periode geen respons ervaren.

#### *Uveïtis*

De aanbevolen dosering Libmyris 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. Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit en/of voorgevulde pen is beschikbaar voor de onderhoudsdosering. Er is beperkte ervaring met de start van behandeling met uitsluitend adalimumab. Behandeling met Libmyris 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 Libmyris.

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

## 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*

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

## Juveniele plaque psoriasis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab bij kinderen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar zijn vastgesteld voor plaque psoriasis. De aanbevolen dosis Libmyris is tot een maximum van 40 mg per dosering.

### 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 Libmyris 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 Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kan verhoging van de dosis 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 Libmyris worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met Libmyris 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 Libmyris.

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.

## Juveniele ziekte van Crohn

De aanbevolen dosis Libmyris voor patiënten met de ziekte van Crohn van 6 tot en met 17 jaar oud is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 1). Libmyris wordt toegediend via subcutane injectie.

**Tabel 1 Adalimumab dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn**

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg in week 0 en 20 mg in week 2*</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg in week 0 en 40 mg in week 2</li> </ul>	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg in week 0 en 40 mg in week 2</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg in week 0 en 80 mg in week 2</li> </ul>	40 mg eenmaal per twee weken

\* Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben.

Patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de dosis:

- ≥ 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.

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

#### Juvenile colitis ulcerosa

De aanbevolen dosis Libmyris voor patiënten van 6 tot en met 17 jaar met colitis ulcerosa is gebaseerd op het lichaamsgewicht (tabel 2). Libmyris wordt toegediend via subcutane injectie.

**Tabel 2 Adalimumab dosis voor pediatrische patiënten met colitis ulcerosa**

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg in week 0 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag) en</li> <li>40 mg in week 2 (gegeven als één injectie met 40 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg eenmaal per twee weken</li> </ul>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg in week 0 (gegeven als twee injecties met 80 mg op één dag of één injectie met 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) en</li> <li>80 mg in week 2 (gegeven als één injectie met 80 mg op één dag)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg eenmaal per twee weken</li> </ul>



\* Pediatricische patiënten die 18 jaar worden tijdens behandeling met Libmyris 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 Libmyris bij kinderen jonger dan 6 jaar voor deze indicatie.

#### Juvenile uveïtis

De aanbevolen dosis Libmyris voor kinderen met uveïtis vanaf 2 jaar is gebaseerd op lichaamsgewicht (tabel 3). Libmyris wordt toegediend via subcutane injectie.

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

**Tabel 3 Adalimumab dosis voor kinderen met uveïtis**

<b>Patiëntgewicht</b>	<b>Doseringschema</b>
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg eenmaal per twee weken in combinatie met methotrexaat

Bij initiatie van de Libmyris-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 adalimumab 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).

#### Wijze van toediening

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

Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben. Als een alternatieve dosis nodig is, moeten andere adalimumab-producten die een dergelijke mogelijkheid bieden, worden gebruikt.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).
- Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Terugvinden herkomst

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

## Infecties

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

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

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Libmyris, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Libmyris 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 Libmyris 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 patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico’s van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral in ernstig zieke en immuunincompetente patiënten.

Als actieve tuberculose wordt gediagnosticeerd, mag de Libmyris-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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris 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 Libmyris nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord op 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 Libmyris 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 Libmyris wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Libmyris 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 Libmyris-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 Libmyris 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. 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 postmarketing gevallen vastgesteld van heptosplenisch 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 heptosplenische 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 Libmyris moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van heptosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Libmyris 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. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om deze patiënten met Libmyris 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 PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Libmyris 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 ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

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

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

### Auto-immuunprocessen

De behandeling met Libmyris 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 Libmyris symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Libmyris 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 Libmyris 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.

### Dunnedarmobstructie

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

### Ouderen

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

### Pediatrische patiënten

Zie "Vaccinaties" hierboven.

### Hulpstoffen

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

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Adalimumab is onderzocht bij patiënten met reumatoïde artritis, polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en artritis psoriatica die adalimumab als monotherapie gebruikten en bij patiënten

die gelijktijdig methotrexaat gebruikten. De aanmaak van antilichamen was lager wanneer adalimumab samen met methotrexaat werd gegeven in vergelijking met de monotherapie. Toediening van adalimumab zonder methotrexaat resulteerde in een verhoogde aanmaak van antilichamen, een verhoogde klaring en verminderde werkzaamheid van adalimumab (zie rubriek 5.1).

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

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

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

##### Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1500 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 tenminste 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. Libmyris 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**

Libmyris kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van Libmyris (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 (AS en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), artritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, HS 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 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 hieronder in tabel 4: 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 4 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 <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup>
	Niet bekend	Hepatosplenisch T-cel lymfoom <sup>1)</sup> Merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid) <sup>1)</sup> , Kaposi-sarcoom

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
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 <sup>1)</sup> , Vasculitis
	Zelden	Anafylaxie <sup>1)</sup>
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 <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Zelden	Multipele sclerose, Demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom) <sup>1)</sup>
Oogaandoeningen	Vaak	Visusstoornis, Conjunctivitis, Blefaritis, Zwelling van het oog
	Soms	Dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	Draaiduizeligheid
	Soms	Doofheid, Tinnitus
Hartaandoeningen*	Vaak	Tachycardie
	Soms	Myocardinfarct <sup>1)</sup> , Aritmieën, Congestief hartfalen
	Zelden	Hartstilstand
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie, Blozen, Hematoom
	Soms	Aneurysma aortae, Bloedvatafsluiting, Tromboflebitis

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen*	Vaak	Astma, Dyspneu, Hoesten
	Soms	Longembolie <sup>1)</sup> , Interstitiële longaandoening, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Pneumonitis, Pleurale effusie <sup>1)</sup>
	Zelden	Pulmonale fibrose <sup>1)</sup>
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn, Misselijkheid en braken
	Vaak	Maag-darmbloeding, Dyspepsie, Refluxoesofagitis, Siccasyndroom
	Soms	Pancreatitis, Slikklachten, Zwelling van het gezicht
	Zelden	Intestinale perforatie <sup>1)</sup>
Lever- en galaandoeningen*	Zeer vaak	Verhoogde leverenzymen
	Soms	Cholecystitis en cholelithiase, Hepatische steatose, Verhoogd bilirubine
	Zelden	Hepatitis Reactivatie van hepatitis B <sup>1)</sup> Auto-immuun hepatitis <sup>1)</sup>
	Niet bekend	Leverfalen <sup>1)</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	Vaak	Verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris) <sup>1)</sup> , Urticaria, Blauwe plekken (waaronder purpura), Dermatitis (waaronder eczeem), Breken van de nagels, Overmatig zweten, Alopecia <sup>1)</sup> , Pruritus
	Soms	Nachtzweeten, Litteken
	Zelden	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-syndroom <sup>1)</sup> , Angio-oedeem <sup>1)</sup> , Cutane vasculitis <sup>1)</sup> , Lichenoïde huidreactie <sup>1)</sup>
	Niet bekend	Verergering van symptomen van dermatomyositis <sup>1)</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierpijn
	Vaak	Spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinekinase in het bloed)
	Soms	Rabdomyolyse, Systemische lupus erythematoses
	Zelden	Lupus-achtig syndroom <sup>1)</sup>

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
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)
	Vaak	Pijn op de borst, Oedeem, Koorts <sup>1)</sup>
	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 <sup>2)</sup>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Vaak	Vertraagd herstel

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

\*\* inclusief aanvullende open label onderzoeken

<sup>1)</sup> inclusief spontane meldingen

<sup>2)</sup> 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, blastomyose, 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 pediatrie 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 pediatrie patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrie patiënten met chronische plaque psoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 93 pediatrie patiënten met een blootstelling van 65,3 patiëntjaren tijdens een adalimumab-onderzoek bij pediatrie patiënten met colitis ulcerosa. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrie patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren tijdens een onderzoek met adalimumab bij pediatrie patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van belangrijke adalimumab onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, AS, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis psoriatica, psoriasis, HS, 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 postmarketing ervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de incidentie van maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaar. De 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 postmarketing gevallen van heptosplenisch 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 artritis 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 artritis psoriatica met een controleperiode met een duur variërend van 4 tot 104 weken, kwamen ALAT-verhogingen van  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  x ULN voor in het fase 3 onderzoek met adalimumab bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen patiënten met HS 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3 \times$  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- $\alpha$ ) remmers. ATC-code: L04AB04

Libmyris 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<sub>50</sub> 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 HS 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 $\alpha$ . 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 goed gecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld. Pijn op de injectieplaats met adalimumab 40 mg/0,4 ml werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, enkel-blinde, uit twee periodes bestaande cross-over-onderzoeken met actief controlemiddel.

In RA onderzoek I werden 271 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis geëvalueerd die  $\geq 18$  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  $\geq 18$  jaar oud waren en bij wie ten minste één behandeling met antireumatische middelen niet geslaagd was. Doses van 20 mg 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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.

RA onderzoeken VI en VII evalueerden elk 60 patiënten met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis in de leeftijd  $\geq 18$  jaar. Deelnemende patiënten waren huidige gebruikers van adalimumab 40 mg/0,8 ml die hun gemiddelde pijn op de injectieplaats beoordeelden met minstens 3 cm (op een 0-10 cm VAS) of biological-naïeve patiënten die startten met adalimumab 40 mg/0,8 ml. De patiënten werden gerandomiseerd naar een enkele dosis adalimumab 40 mg/0,8 ml of adalimumab 40 mg/0,4 ml, gevolgd door een enkele injectie van de andere behandeling bij de volgende dosering.

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. Het primaire eindpunt in RA onderzoeken VI en VII was pijn op de injectieplaats onmiddellijk na de injectie, zoals gemeten op een 0-10 cm VAS.

#### ACR-respons

Het percentage met adalimumab behandelde patiënten met een ACR-respons 20, 50 en 70 was in de RA onderzoeken I, II en III onderling consistent. Tabel 5 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg.

**Tabel 5 ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken (percentage patiënten)**

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

<sup>a</sup> RA onderzoek I op 24 weken, RA onderzoek II op 26 weken en RA onderzoek III op 24 en 52 weken

<sup>b</sup> 40 mg adalimumab, eenmaal per twee weken toegediend

<sup>c</sup> 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 6).

**Tabel 6 ACR-respons in RA onderzoek V (percentage patiënten)**

Respons	MTX N = 257	Adalimu- mab N = 274	Adalimu- mab/ MTX N = 268	p-waarde <sup>a</sup>	p-waarde <sup>b</sup>	p-waarde <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>b</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>c</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

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 een maal 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 7).

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 7 Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA onderzoek III**

	Placbo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/MTX 40 mg eenmaal per twee weken	Placebo/MTX- Adalimumab/MTX (95% betrouwbaarheidsinterval <sup>b</sup> )	p-waarde
Totale Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
Erosiescore	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN-score <sup>d</sup>	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	< 0,002

<sup>a</sup> methotrexaat

<sup>b</sup> 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab.

<sup>c</sup> Gebaseerd op rank analyse

<sup>d</sup> gewrichtsruimte-vernauwingscore

In RA onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste Totale Sharp Score (zie tabel 8).

**Tabel 8 Gemiddelde radiografische verandering in week 52 in RA onderzoek V**

	MTX N = 257 (95% betrouwbaarheidsinterval)	Adalimumab N = 274 (95% betrouwbaarheidsinterval)	Adalimumab/ MTX N = 268 (95% betrouwbaarheidsinterval)	p-waarde <sup>a</sup>	p-waarde <sup>b</sup>	p-waarde <sup>c</sup>
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 <sup>d</sup>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>b</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

<sup>c</sup> p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.

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 goed gecontroleerde 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.

#### Pijn op de injectieplaats

In de samengevoegde cross-over RA onderzoeken VI en VII werd direct na de dosering een statistisch significant verschil in pijn op de injectieplaats waargenomen tussen adalimumab 40 mg/0,8 ml en adalimumab 40 mg/0,4 ml (gemiddelde VAS van 3,7 cm versus 1,2 cm, op een schaal van 0-10 cm,  $P < 0,001$ ). Dit duidde op een mediane vermindering van 84% van pijn op de injectieplaats.

#### *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)  $\geq 12$  of  $\geq 10$ ) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïncludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (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 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 Psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75 respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 9 en 10).

**Tabel 9 Psoriasisonderzoek I (REVEAL) – Resultaten werkzaamheid na 16 weken**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 814 n (%)</b>
<b>&gt;PASI 75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI 100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: Schoon/minimaal</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Het percentage patiënten dat PASI 75 respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond		
<sup>b</sup> p<0,001, adalimumab versus placebo		

**Tabel 10 Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) – Resultaten werkzaamheid na 16 weken**

	<b>Placebo N=53 n (%)</b>	<b>MTX N=110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 108 n (%)</b>
<b>&gt;PASI 75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
<b>PASI 100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
<b>PGA: Schoon/minimaal</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>
<sup>a</sup> p<0,001 adalimumab versus placebo			
<sup>b</sup> p<0,001 adalimumab versus methotrexaat			
<sup>c</sup> p<0,01 adalimumab versus placebo			
<sup>d</sup> 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 openlabel 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 11). 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 11 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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F Schoon/minimaal en $\geq 2$ -gradaties verbetering (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Veranderingspercentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2
<sup>a</sup> $p < 0,001$ , adalimumab vs. placebo					

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

#### *Hidradenitis suppurativa*

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken en in een open-label onderzoek bij volwassen patiënten met matige tot ernstige 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 eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. Gelijktijdig gebruik van antibiotica was tijdens het onderzoek niet toegestaan. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die adalimumab hadden gekregen in behandelperiode A, opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week adalimumab 40 mg, eenmaal per twee weken adalimumab 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eenmaal per week 40 mg adalimumab.

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

Patiënten die aan de HS-I- en HS-II-onderzoeken deelnamen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een open-label extensieonderzoek waarin eenmaal per 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 in de studie kwamen met een aanvankelijke baselinescore van 3 of hoger op een 11-puntsschaal.

In week 12 was het aantal met adalimumab behandelde patiënten dat HiSCR bereikte significant hoger dan het aantal placebopatiënten dat HiSCR bereikte. In week 12 ervaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 12). 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 12 Werkzaamheidsresultaten na 12 weken, HS-I- en HS-II-onderzoek**

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

\* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,001$ , adalimumab versus placebo  
<sup>a</sup>. Onder alle gerandomiseerde patiënten.  
<sup>b</sup>. Onder patiënten met een HS-gerelateerde huidpijnbeoordeling bij baseline van  $\geq 3$ , 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 adalimumabgroep.

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 geneesmiddelbehandeling, zoals gemeten door de Treatment Satisfaction Questionnaire – geneesmiddelen (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 13).

**Tabel 13 Deel van patiënten<sup>a</sup> die HiSCR<sup>b</sup> bereikten op week 24 en 36 nadat na adalimumab op week 12 de wekelijkse behandeling opnieuw was toegewezen**

	<b>Placebo (behandeling gestaakt) N = 73</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken N = 70</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per week N = 70</b>
Week 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Week 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
<sup>a</sup> Patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week adalimumab 40 mg na 12 weken behandeling.			
<sup>b</sup> 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 HSII, was 12 weken na herintroductie van eenmaal per week adalimumab 40 mg het HiSCR-percentages 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)  $\geq 220$  en  $\leq 450$ ) 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 nonresponders 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 eenmaal per week, of placebo met een totale studieduur van 56 weken. Patiënten met een klinische respons (verlaging van CDAI  $\geq$  70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroiden 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 weken
<b>Week 26</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische remissie	17%	40%*	47%*
Klinische respons (CR-100)	27%	52%*	52%*
patiënten met steroïdvrije remissie voor $\geq$ 90 dagen <sup>a</sup>	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
<b>Week 56</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%
patiënten met steroïdvrije remissie voor $\geq$ 90 dagen <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> 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 adalimumabbehandelingsgroepen in vergelijking met de placebogroep.

#### *Colitis ulcerosa*

De veiligheid en werkzaamheid van meerdere doses adalimumab werden beoordeeld bij volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve colitis ulcerosa (Mayo score 6 tot 12 met een endoscopie subscore van 2 tot 3) in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken.

In onderzoek UC-I werden 390 patiënten die naïef waren voor TNF-antagonisten gerandomiseerd om 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  $\leq 2$  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 16.

**Tabel 16 Respons, remissie en mucosale genezing in onderzoek UC-II (percentage patiënten)**

	<b>Placebo</b>	<b>Adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken</b>
<b>Week 52</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinische respons	18%	30%*
Klinische remissie	9%	17%*
Mucosale genezing	15%	25%*
Steroïde-vrije remissie voor $\geq 90$ dagen <sup>a</sup>	6%	13%*
	(N = 140)	(N = 150)
<b>Week 8 en 52</b>		
Aanhoudende respons	12%	24%**
Aanhoudende remissie	4%	8%*
Aanhoudende mucosale genezing	11%	19%*

Klinische remissie is Mayo score  $\leq 2$  met geen subscore  $> 1$ ;

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

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

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

<sup>a</sup> Van degenen die bij aanvang corticosteroiden 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  $\geq 90$  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 langetermijn extensie-onderzoek (UC-III) over te stappen. Na 3 jaar behandeling met adalimumab bleef 75% (301/402) in klinische remissie op basis van partiële Mayo score.

#### Ziekenhuisopnames

In studie UC-I en UC-II werden gedurende 52 weken minder ziekenhuisopnames voor alle oorzaken en ziekenhuisopnames gerelateerd aan UC waargenomen in de groep behandeld met adalimumab in vergelijking met de placebo-arm. Het aantal ziekenhuisopnames voor alle oorzaken in de groep behandeld met adalimumab was 0,18 per patiëntjaar versus 0,26 per patiëntjaar in de placebogroep en de overeenkomstige cijfers voor UC-gerelateerde ziekenhuisopnames waren 0,12 per patiëntjaar versus 0,22 per patiëntjaar.

#### Kwaliteit van leven

In studie UC-II resulteerde behandeling met adalimumab tot verbeteringen in de *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) score.

#### Uveïtis

De veiligheid en 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 aanvangsdosering. Gelijktijdige vaste doses van een 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 gestandaardiseerde dosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroiden in week 15.

In studie UV II werden 226 patiënten geëvalueerd met inactieve uveïtis die een chronische behandeling met corticosteroiden (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 corticosteroiden 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 chamber (AC) cell score*, vertroebeling glasvocht (*vitrous haze - VH*) score en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (*best corrected visual acuity - BCVA*).

Patiënten die de studies UV I en 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 17). 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 17 Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II**

Analyse behandeling	N	Falen N (%)	Mediane tijd tot falen (maanden)	HR*	CI 95% voor HR <sup>a</sup>	p- waarde <sup>b</sup>
<b>Tijd tot het falen van de behandeling op of na week 6 in studie UV I</b>						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	660 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
<b>Tijd tot het falen van de behandeling op of na week 6 in studie UV II</b>						
Primaire analyse (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE <sup>c</sup>	0,57	0,39, 0,84	0,004

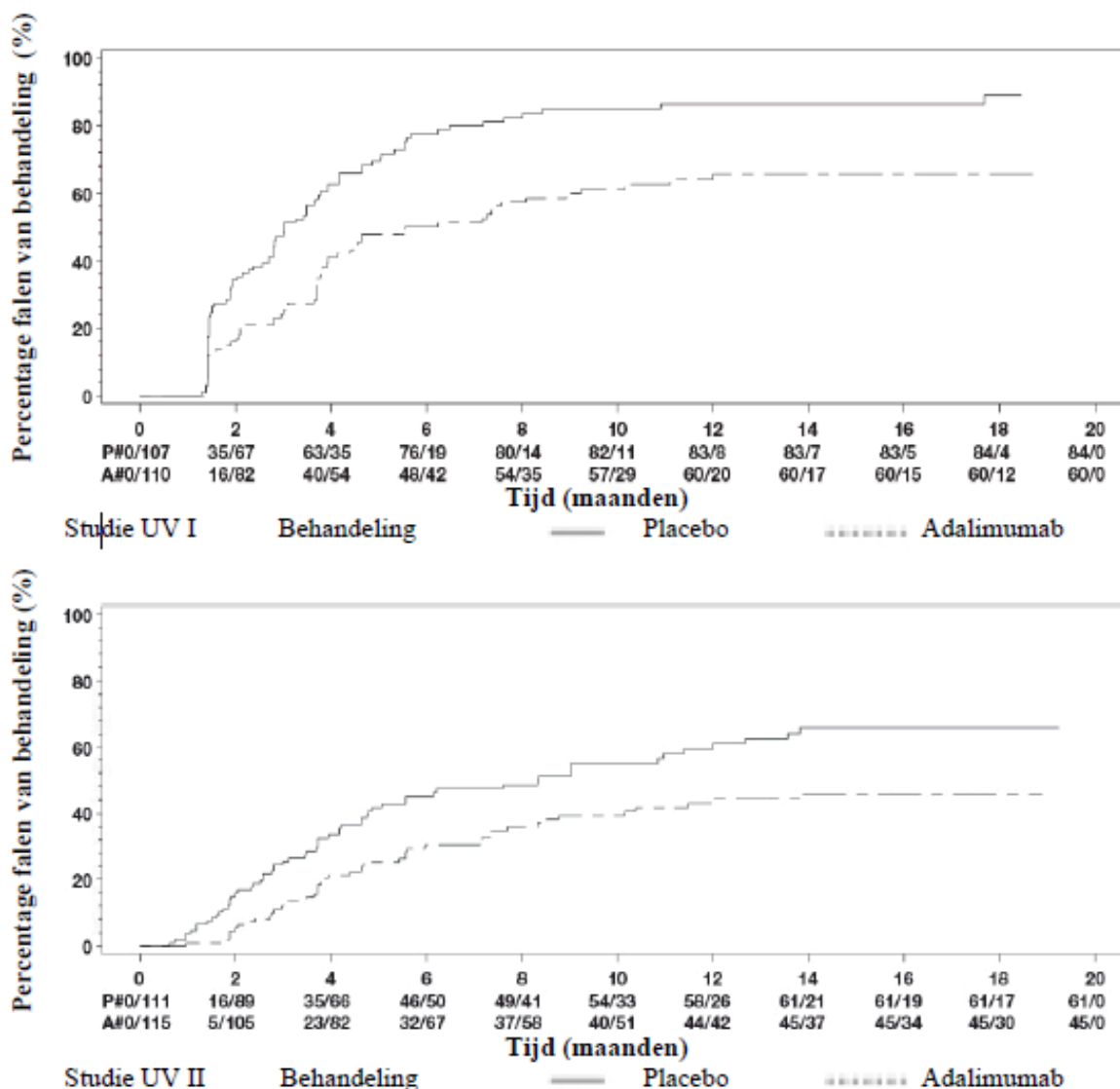
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

<sup>a</sup> HR van adalimumab versus placebo uit proportionele risicoregressie met behandeling als factor.

<sup>b</sup> 2-zijdige p-waarde uit de log-rank test.

<sup>c</sup> 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, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer  $\leq 0,5+$ , mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH)  $\leq 0,5+$ ) met een gelijktijdig toegediende dosis steroid  $\leq 7,5$  mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroiden 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

Tijdens de behandeling met adalimumab kunnen anti-adalimumab antilichamen ontstaan. 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

##### *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 de werkzame stof wezenlijk vergelijkbaar zijn met die bij volwassenen bij dezelfde blootstelling. De veiligheid van de aanbevolen dosis adalimumab in de adolescente HS-populatie is gebaseerd op het cross-indicatie veiligheidsprofiel van adalimumab bij zowel volwassenen als kinderen bij vergelijkbare of frequentere doseringen (zie rubriek 5.2).

##### *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 onderhoudsbehandeling met doseringen afhankelijk van het lichaamsgewicht (< 40 kg of ≥ 40 kg) te beoordelen bij 192 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, met matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn gedefinieerd als *Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)* score > 30. Patiënten dienden een ontoereikende respons te hebben gehad op conventionele behandeling voor de ziekte van Crohn (waaronder een corticosteroïde en/of een immuunmodulerend middel). Patiënten konden ook eerder geen respons meer hebben op of intolerant zijn geworden voor infliximab.

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

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien in tabel 18.

**Tabel 18 Onderhoudsdoseringsschema**

<b>Gewicht patiënt</b>	<b>Lage dosering</b>	<b>Standaard dosering</b>
< 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  $\leq 10$ .

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 19. Percentages van discontinuering van corticosteroiden of immuunmodulerende middelen zijn weergegeven in tabel 20.

**Tabel 19 Onderzoek juveniele ziekte van Crohn  
PCDAI klinische remissie en respons**

	<b>Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N = 93</b>	<b>Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N = 95</b>	<b>p-waarde*</b>
<b>Week 26</b>			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
<b>Week 52</b>			
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 20 Onderzoek juveniele ziekte van Crohn  
Discontinuering van corticosteroiden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie**

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

<sup>1</sup> p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering

<sup>2</sup> Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden gedisciplineerd op of na week 26 naar het oordeel van de onderzoeker wanneer de patiënt voldeed aan het klinische responscriterium

<sup>3</sup> gedefinieerd als het sluiten van alle fistels die vanaf baseline gedurende ten minste 2 opeenvolgende bezoeken na baseline draineerden

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

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

Honderd patiënten (n = 100) uit het onderzoek bij pediatrie patiënten met de ziekte van Crohn namen verder deel aan een open-label langetermijnnextensiestudie. 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 corticosteroiden kregen konden hun corticosteroidenbehandeling 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  $\geq 2$  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 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  $\leq 2$  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 21.

**Tabel 21 Klinische remissie volgens PMS na 8 weken**

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

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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  $\geq 3$  punten en  $\geq 30\%$  ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing (gedefinieerd als Mayo-endoscopie subscore  $\leq 1$ ) 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 22).

**Tabel 22 Werkzaamheidsresultaten na 52 weken**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per week N = 31</b>
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 <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week

<sup>c</sup> 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 23).

**Tabel 23 Resultaten verkennende eindpunten volgens PUCAI**

	<b>Week 8</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N = 47</b>
Klinische remissie volgens PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinische respons volgens PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	<b>Week 52</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Maximaal 40 mg eenmaal per week N = 31</b>
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%)
<sup>a</sup> 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 <sup>b</sup> 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 <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken <sup>e</sup> 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. 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

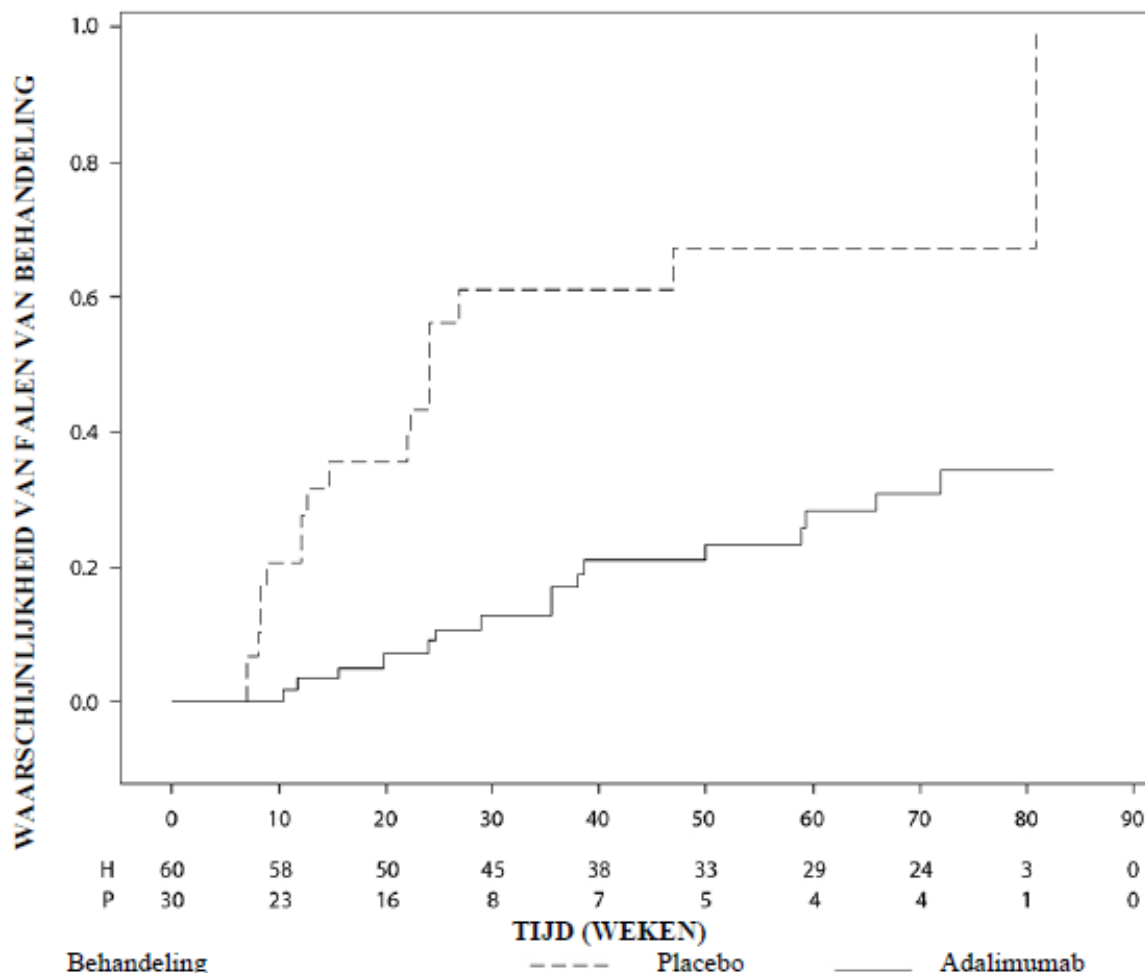
(indien < 30 kg) of 40 mg adalimumab (indien  $\geq$  30 kg) eenmaal per twee weken in combinatie met hun baselinedosis methotrexaat.

Het primaire eindpunt was ‘tijd tot falen van de behandeling’. De criteria voor falen van de behandeling waren verergering of aanhoudend uitblijven van verbetering van de oogontsteking, gedeeltelijke verbetering met optreden van aanhoudende oculaire comorbiditeiten of verergering van oculaire comorbiditeiten, niet-toegestaan gebruik van gelijktijdige 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%-BI: 0,12, 0,49]).

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



NB: P = placebo (aantal met risico); H = adalimumab (aantal met risico)

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie en distributie

Na subcutane toediening van een enkele dosis van 40 mg verliep de resorptie en distributie van adalimumab langzaam, en werden piekconcentraties in serum ongeveer 5 dagen na toediening bereikt.

De gemiddelde geschatte absolute biologische beschikbaarheid van adalimumab na een enkele subcutane dosis van 40 mg in deze drie onderzoeken uitgevoerd met het referentieproduct 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  $\mu\text{g/ml}$  (zonder gelijktijdig methotrexaat) en 8 tot 9  $\mu\text{g/ml}$  (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  $\mu\text{g/ml}$  gedurende behandeling met monotherapie adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken.

Bij volwassen patiënten met HS 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  $\mu\text{g/ml}$  in week 2 en week 4. De gemiddelde steady-state dalconcentraties van week 12 tot en met week 36 bedroegen ongeveer 8 tot 10  $\mu\text{g/ml}$  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 pediatrie patiënten (juvenile psoriasis, juvenile idiopathische artritis, juvenile ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Het aanbevolen doseringsschema voor HS bij adolescenten is 40 mg eenmaal per twee weken. Omdat de lichaamsgrootte invloed kan hebben op de blootstelling aan adalimumab, kunnen adolescenten met een hoger lichaamsgewicht en onvoldoende respons baat hebben bij de aanbevolen dosering voor volwassenen van eenmaal per week 40 mg.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn worden bij 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  $\mu\text{g/ml}$  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  $\mu\text{g/ml}$  gedurende de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 7  $\mu\text{g/ml}$  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 matig ernstige tot ernstige ziekte van Crohn was de open-label adalimumab inductiedosering respectievelijk 160/80 mg of 80/40 mg in week 0 en week 2, afhankelijk van of het lichaamsgewicht meer of minder dan 40 kg was. In week 4 werden patiënten op basis van hun lichaamsgewicht 1:1 gerandomiseerd naar ofwel de standaarddosering (40/20 mg eenmaal per twee weken) ofwel de lage dosering (20/10 mg eenmaal per twee weken) onderhoudsbehandelingsgroep. De gemiddelde ( $\pm\text{SD}$ ) serum adalimumab dalconcentraties bereikt in week 4 waren 15,7 $\pm$ 6,6  $\mu\text{g/ml}$  voor patiënten  $\geq$  40 kg (160/80 mg) en 10,6 $\pm$ 6,1  $\mu\text{g/ml}$  voor patiënten < 40 kg (80/40 mg).

Bij patiënten die hun gerandomiseerde behandeling voortzetten, was de gemiddelde ( $\pm\text{SD}$ ) adalimumab dalconcentratie in week 52 voor de groep met standaarddosering 9,5 $\pm$ 5,6  $\mu\text{g/ml}$  en voor de groep met lage dosering 3,5 $\pm$ 2,2  $\mu\text{g/ml}$ . De gemiddelde dalconcentraties werden gedurende 52 weken gehandhaafd bij patiënten die een voortzetting van de 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 ( $\pm\text{SD}$ ) serumconcentraties van adalimumab in week 52 15,3 $\pm$ 11,4  $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, wekelijks) en 6,7 $\pm$ 3,5  $\mu\text{g/ml}$  (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 pediatrie 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, adolescentie patiënten met HS en pediatrie patiënten  $\geq 40$  kg met CD en UC).

#### 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 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-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**

Natriumchloride  
Sucrose  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties  
Zoutzuur (voor instellen van de pH)  
Natriumhydroxide (voor instellen van de pH)

### **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 of voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Een enkele voorgevulde spuit mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 30 dagen. De voorgevulde spuit moet worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 30 dagen wordt gebruikt.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde type I glazen injectiespuit met een vaste 29-gauge naald, verlengde vingergrepen en naaldbeschermer en een plunjerstop (broombutyl rubber).

Verpakkingsgrootten: 1 voorgevulde spuit verpakt in een PVC/PE blisterverpakking, met 1 alcoholdoekje.

### **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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

EU/1/21/1590/007

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2021

**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)

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
IJsland

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach  
Duitsland

Alvotech Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
IJsland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters 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 hieropvolgende 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 de

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (volwassenen en kinderen) bevat belangrijke informatie over:

- infecties, inclusief tuberculose
- kanker
- problemen met het zenuwstelsel
- vaccinaties

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
adalimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 40 mg adalimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit  
1 alcoholdoekje  
2 voorgevulde spuiten  
2 alcoholdoekjes  
6 voorgevulde spuiten  
6 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
Lees de bijsluiters voor alternatieve bewaarinstructies.  
De vorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

EU/1/21/1590/001  
EU/1/21/1590/002  
EU/1/21/1590/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Libmyris 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
adalimumab

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Raadpleeg de bijsluiter voor bewaarinstructies,

40 mg/0,4 ml



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIESPUIT ETIKET**

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

Libmyris 40 mg injectievloeistof  
adalimumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

40 mg/0,4 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS VOOR VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen  
adalimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén voorgevulde pen van 0,4 ml bevat 40 mg adalimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde pen  
1 alcoholdoekje  
2 voorgevulde pennen  
2 alcoholdoekjes  
6 voorgevulde pennen  
6 alcoholdoekjes

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik  
Voor eenmalig gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**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 VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.  
Lees de bijsluiters voor alternatieve bewaarinstructies.  
De voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

EU/1/21/1590/004  
EU/1/21/1590/005  
EU/1/21/1590/006

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Libmyris 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen  
adalimumab

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Raadpleeg de bijsluiter voor bewaarinstructies,

40 mg/0,4 ml

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE PEN**

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

Libmyris 40 mg injectievloeistof  
adalimumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

40 mg/0,4 ml

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
adalimumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 80 mg adalimumab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1 voorgevulde spuit

1 alcoholdoekje

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan gebruik

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

Lees de bijsluiter voor alternatieve bewaarinstructies.  
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

EU/1/21/1590/007

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Libmyris 80 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**TEKST BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Libmyris 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
adalimumab

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

STADA Arzneimittel AG

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Raadpleeg de bijsluiter voor bewaarinstructies,

80 mg/0,8 ml



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIESPUIT ETIKET**

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

Libmyris 80 mg injectievloeistof  
adalimumab  
s.c.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

80 mg/0,8 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit adalimumab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een **patiëntenkaart** geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Libmyris gaat gebruiken en tijdens de therapie met Libmyris. Houd deze **patiëntenkaart** bij u **tijdens de behandeling en tot 4 maanden nadat u de laatste Libmyris-injectie heeft gehad**.
- 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 Libmyris 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. Gebruiksaanwijzing

### **1. Wat is Libmyris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Libmyris bevat de werkzame stof adalimumab.

Libmyris is bedoeld voor het behandelen van

- Reumatoïde artritis
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Enthesitis-gerelateerde artritis
- Spondylitis ankylopoetica
- Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica
- Artritis psoriatica
- Plaque psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa
- Niet-infectieuze uveïtis

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

Het doeleiwit van adalimumab is een eiwit genaamd tumor necrose factor (TNF $\alpha$ ), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovenstaand genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF $\alpha$ , zorgt Libmyris voor een afname van het ontstekingsproces in genoemde ziekten.

### Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige reumatoïde artritis bij volwassenen. U zult waarschijnlijk eerst andere geneesmiddelen hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

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

Libmyris kan de, door ontstekingsziekte veroorzaakte, schade aan de gewrichten remmen en helpen om de gewrichten vrijer te kunnen bewegen.

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

### Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij patiënten vanaf 2 jaar. Het is mogelijk dat u eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

Uw arts zal besluiten of Libmyris alleen of Libmyris 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere anti-reumatische geneesmiddelen krijgen, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zullen patiënten Libmyris krijgen.

### 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van ernstige spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica bij volwassenen. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen heeft gekregen. Wanneer u onvoldoende gereageerd heeft op deze geneesmiddelen, heeft u Libmyris gekregen.

### Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal geassocieerd wordt met psoriasis.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van artritis psoriatica bij volwassenen.

Libmyris kan de door de aandoening veroorzaakte schade aan de gewrichten vertragen en helpen om de gewrichten vrijer te kunnen bewegen. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### Plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen en
- ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar bij wie lokale therapie en lichttherapieën niet goed werkten of die hier niet voor in aanmerking kwamen.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een chronische, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De symptomen kunnen bestaan uit 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige hidradenitis suppurativa bij volwassenen en
- matige tot ernstige hidradenitis suppurativa bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar.

Libmyris kan het aantal zwellingen (abcessen) veroorzaakt door de ziekte verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige ziekte van Crohn bij volwassenen en
- matige tot ernstige ziekte van Crohn bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige colitis ulcerosa bij volwassenen en
- matige tot ernstige colitis ulcerosa bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

## Niet-infectieuze uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant van het oog treft.
- kinderen met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel ‘mouches volantes’ genoemd). Libmyris werkt om deze ontsteking te verminderen.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

## **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 actieve tuberculose of een andere ernstige infectie (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, 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 reacties

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

## Infecties

- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in een deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Libmyris. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Libmyris kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer u problemen heeft met uw longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn:
  - tuberculose
  - infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën
  - bloedvergiftiging

In zeldzame gevallen zouden deze infecties tot de dood kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.

Mogelijk zal uw arts besluiten de behandeling met Libmyris tijdelijk stop te zetten.

- Informeer uw arts als u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties (zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose) vaak voorkomen.

- Informeer uw arts als u infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u Libmyris gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met Libmyris behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

### Tuberculose

- Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ooit tuberculose heeft gehad, of als u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad. Als u actieve tuberculose heeft, gebruik Libmyris dan niet.
  - Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Libmyris. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en gepaste screening tests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst (thorax) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en resultaten moeten op uw **patiëntenkaart** worden aangegeven.
  - Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Libmyris, zelfs wanneer u bent behandeld ter preventie van tuberculose.
  - Wanneer u tijdens of na deze therapie symptomen ontwikkelt van tuberculose (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

### Hepatitis B

- 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 HBV.
  - Uw arts dient u op HBV te testen. Bij mensen die drager zijn van HBV, kan adalimumab ervoor zorgen dat het virus weer actief wordt.
  - In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

### Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

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

### Demyeliniserende aandoeningen

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

### Vaccinaties

- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de Libmyris-therapie.
  - Vraag uw arts om advies, voordat u een vaccinatie krijgt.
  - Het wordt aanbevolen dat kinderen, indien mogelijk, alle geplande vaccinaties behorend bij hun leeftijd krijgen voordat gestart wordt met Libmyris.
  - Wanneer u met Libmyris werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis Libmyris die u tijdens uw zwangerschap

toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een dergelijke infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer u tijdens uw zwangerschap Libmyris heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

### Hartfalen

- Als u lijdt aan licht hartfalen en wordt behandeld met Libmyris dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als u nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts beslist dan of u Libmyris moet gebruiken.

### Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

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

### Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassen patiënten die adalimumab of andere TNF-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 het bloed en beenmerg aantast) te krijgen.
  - Als u Libmyris gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met azathioprine of 6-mercaptopurine.
  - Informeer uw arts wanneer u azathioprine of 6-mercaptopurine met Libmyris 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 huidlaesies van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

### Auto-immuunziekte

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

- Vaccinaties: indien mogelijk zou uw kind alle vaccinaties gekregen moeten hebben voordat gestart wordt met de Libmyris-behandeling.



### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Libmyris 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.

Gebruik Libmyris niet samen met geneesmiddelen die de volgende werkzame stoffen bevatten in verband met een verhoogd risico op ernstige infectie:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris kan worden gebruikt in combinatie met:

- methotrexaat
- bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten)
- steroiden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Neem bij vragen contact op met uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- U dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste Libmyris- behandeling.
- 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.
- Libmyris 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.
- Libmyris kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer u tijdens uw zwangerschap Libmyris 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 Libmyris 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**

Libmyris kan een gering effect hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van Libmyris.

### **Libmyris bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering Libmyris voor alle goedgekeurde indicaties staan beschreven in de onderstaande tabel. Uw arts kan een andere sterkte van Libmyris voorschrijven als u een andere dosis nodig heeft.

<b>Reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	40 mg eenmaal per twee weken.	Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Libmyris gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is, kan Libmyris alleen worden gegeven.  Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat krijgt tijdens uw behandeling met Libmyris, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg Libmyris voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.

<b>Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

<b>Enthesitis-gerelateerde artritis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

<b>Plaque psoriasis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week na de startdosering.	Als u onvoldoende heeft gereageerd, kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen	Startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later.  Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing

<b>Hidradenitis suppurativa</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 160 mg (vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later. Na nog eens twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosis van 40 mg eenmaal 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 van 12 tot en met 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer	Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week daarna.	Als u onvoldoende heeft gereageerd op Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de aangedane gebieden.

<b>Ziekte van Crohn</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar met een gewicht van 40 kg of meer	<p>Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf twee weken daarna.</p> <p>Als een snellere respons nodig is, kan uw arts u een startdosis van 160 mg voorschrijven (als 4 injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.</p> <p>Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.</p>	Uw arts kan de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder dan 40 kg wegen	<p>Startdosis van 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later.</p> <p>Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.</p> <p>Vervolgens is de gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal per twee weken.*</p>	Uw arts kan de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg eenmaal per week.*
--	--	---

\* Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben.

<b>Colitis ulcerosa</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	<p>Startdosis van 160 mg (vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.</p> <p>Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.</p>	Uw arts kan de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen	<p>Eerste dosering van 80 mg (twee injecties met 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg (één injectie met 40 mg) twee weken later.</p> <p>Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.</p>	U dient door te gaan met het toedienen van adalimumab in uw gebruikelijke dosering, zelfs als u 18 jaar bent geworden.
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die meer dan 40 kg wegen	<p>Eerste dosering van 160 mg (vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (twee injecties met 40 mg) twee weken later.</p> <p>Daarna is de gebruikelijke dosering 80 mg eenmaal per twee weken.</p>	U dient door te gaan met het toedienen van adalimumab in uw gebruikelijke dosering, zelfs als u 18 jaar bent geworden.

<b>Niet-infectieuze uveïtis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosis.	Corticosteroiden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden kunnen worden voortgezet naast het gebruik van Libmyris. Libmyris kan ook alleen worden gebruikt.
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Uw arts kan een startdosis van 80 mg voorschrijven om toe te dienen één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis van 40 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen Libmyris te gebruiken in combinatie met methotrexaat

#### **Hoe en waar dient u Libmyris toe?**

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

**Gedetailleerde instructies over hoe u Libmyris moet injecteren vindt u in rubriek 7 “Gebruiksaanwijzing”.**

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Wanneer u Libmyris per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts of apotheker u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts of apotheker en vertel hun 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 uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie Libmyris moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

De beslissing om te stoppen met het gebruik van Libmyris moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren als u stopt met het gebruik van Libmyris.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Libmyris injectie.

#### **Informeer uw arts meteen wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:**

- 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 u één van de volgende verschijnselen vertoont:**

- tekenen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren
- verzwakt of moe voelen
- hoesten
- tintelingen
- gevoelloosheid
- dubbelzien
- verzwakte armen of benen
- een bult of open zweer die niet geneest
- tekenen 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, 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
- 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 met stoornis in het evenwicht (vertigo)
- gevoel van snelle hartslag

- hoge bloeddruk
- blozen
- hematoom (bloeduitstorting)
- hoesten
- astma
- kortademigheid
- maag-darmbloeding
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur)
- oprispingen
- siccaseyndroom (waaronder droge ogen en droge mond)
- jeuk
- jeukende huiduitslag
- blauwe plekken
- ontsteking van de huid (zoals eczeem)
- breken van vingernagels en teennagels
- overmatig zweten
- haaruitval
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis
- 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
- 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
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken
- hartaanval
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking)
- longembolie (afsluiting van een longslagader)
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvlieszen)
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt

- moeilijkheden met slikken
- zwelling van het gezicht
- galblaasontsteking, galstenen
- leververvetting
- nachtzweeten
- litteken
- abnormale afbraak van spieren
- systemische lupus erythematoses (met 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
- multipole 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 (gat in de darm)
- hepatitis
- 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
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag)
- lupus-achtig syndroom
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid)
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag)

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

- hepatosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame kanker in het bloed die vaak dodelijk is)
- Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade
- leverfalen
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte)
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename)

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek.

Hieronder vallen:

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal rode bloedcellen
- verhoogde concentratie vetten in het bloed
- verhoogde leverenzymen



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

- verhoogd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal bloedplaatjes
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed
- afwijkende bloedwaarden voor natrium
- lage bloedwaarden voor calcium
- lage bloedwaarden voor fosfaat
- hoge bloedsuiker
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed
- lage bloedwaarden kalium

**Soms** (kan voorkomen bij maximaal 1 tot 100 mensen)

- verhoogde bloedwaarden voor bilirubine (met dit bloedonderzoek wordt gekeken hoe goed de lever werkt)

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld [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 blisterverpakking/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 Libmyris voorgevulde spuit bewaard worden bij 20°C tot 25°C gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij 20°C tot 25°C, **moet de spuit binnen de 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de spuit voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de spuit moet worden afgevoerd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de vloeistof troebel is, verkleurd is of vlokken of deeltjes bevat.

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 natriumchloride, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur (voor pH aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH aanpassing).

### Hoe ziet Libmyris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit met naaldbeschermer wordt geleverd als een steriele oplossing van 40 mg adalimumab opgelost in 0,4 ml oplosmiddel.

De Libmyris voorgevulde spuit is een glazen spuit die een oplossing van adalimumab bevat.

Elke verpakking bevat 1, 2 of 6 voorgevulde spuiten verpakt in een blisterverpakking, met respectievelijk 1, 2 of 6 alcoholdoekjes.

Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht.

Libmyris kan verkrijgbaar zijn als voorgevulde spuit en/of als voorgevulde pen.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Duitsland

### Fabrikanten

Ivers-Lee CSM

Marie-Curie-Str.8

79539 Lörrach,

Duitsland

Alvotek Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 101

IJsland

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Duitsland

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

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 24797878

### Lietuva

UAB „STADA Baltics“

Tel: +370 52603926

### България

STADA Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29624626

### Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV

Tél/Tel: +32 4797878

### Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.

Tel: +420 257888111

### Magyarország

STADA Hungary Kft

Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

## 7. Gebruiksaanwijzing

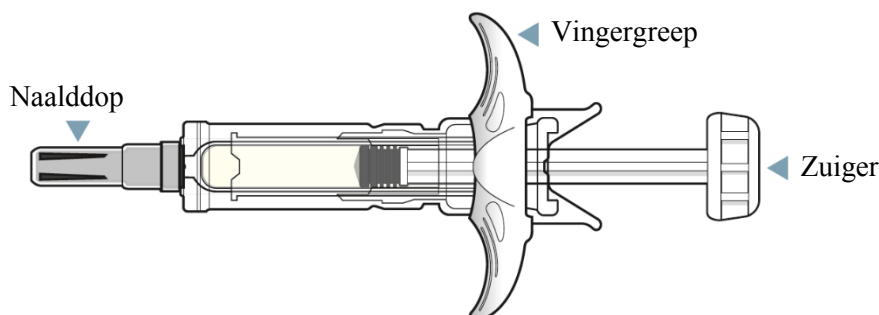
### GEBRUIKSAANWIJZING

#### Libmyris (adalimumab) voorgevulde spuit

#### 40 mg/0,4 ml oplossing voor injectie, voor subcutaan gebruik

Lees deze gebruiksaanwijzing zorgvuldig door voordat u de Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik gebruikt

#### Libmyris voorgevulde spuit



**Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik injecteert**

#### Belangrijke informatie:

- Alleen voor subcutane injectie
- Gebruik de spuit **niet** en bel uw zorgverlener of apotheker als de:
  - oplossing troebel of verkleurd is of als er vlokken of deeltjes zichtbaar zijn
  - uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken
  - vloeistof bevroren is geweest (zelfs niet als deze weer ontdooid is) of in direct zonlicht heeft gelegen
  - voorgevulde spuit is gevallen of bekneld is geweest
- Laat de naalddop zitten tot vlak voor het injecteren. Houd Libmyris buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Zie rubriek 5 van de bijsluiter voor de instructie hoe u Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik moet bewaren.

#### Voor het injecteren:

Uw zorgverlener moet u laten zien hoe u Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik kunt gebruiken voordat u deze voor het eerst gebruikt.

#### **Gebruik van deze adalimumab spuit:**

Zelfs als u in het verleden andere adalimumab-sputen die op de markt zijn hebt gebruikt, lees dan de instructies volledig door, zodat u begrijpt hoe u dit apparaat op de juiste manier kunt gebruiken voordat u gaat injecteren.

#### **Heeft u vragen over het gebruik van de Libmyris voorgevulde spuit?**

Neem contact op met uw zorgverlener als u vragen heeft.

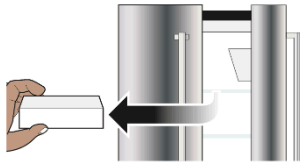
#### Voorbereiding voor het injecteren van Libmyris voorgevulde spuit

**STAP 1: Haal de spuit uit de koelkast en laat de spuit gedurende 15-30 minuten opwarmen tot 20°C - 25°C**

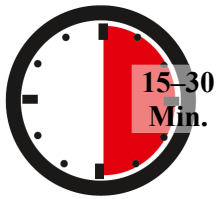
1.1 Haal Libmyris uit de koelkast (zie figuur A).

1.2 Laat Libmyris vóór het injecteren 15 tot 30 minuten opwarmen tot 20°C tot 25°C (zie figuur B).

- Verwijder de grijze naalddop **niet** totdat Libmyris 20°C tot 25°C heeft bereikt.
- Verwarm Libmyris **niet** op een andere manier. Verwarm het bijvoorbeeld **niet** in een magnetron of in heet water.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof bevroren is geweest (zelfs niet als deze weer ontdooid is).



Figuur A



Figuur B

## STAP 2: Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum en de injectievloeistof

2.1 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (zie figuur C).

- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken.

2.2 Controleer de injectievloeistof in de spuit om er zeker van te zijn dat die helder en kleurloos is (Figuur C).

- Gebruik de spuit **niet** en bel uw zorgverlener of apotheker als: de vloeistof troebel is, verkleurd is of als er vlokken of deeltjes in zitten.



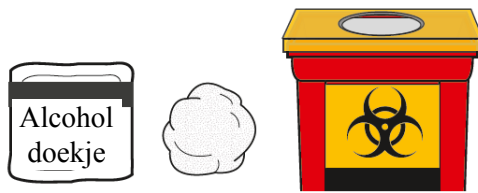
Figuur C

## STAP 3: Leg alle artikelen klaar en was de handen

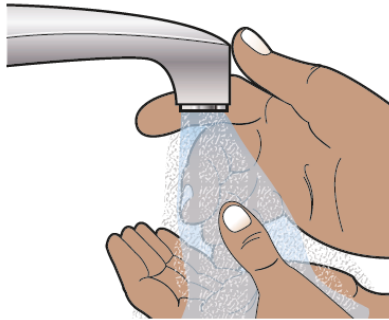
3.1 Plaats het volgende op een schoon, plat oppervlak (zie figuur D):

- 1 voorgevulde spuit en alcoholdoekje voor eenmalig gebruik.
- 1 wattenbolletje of gaasje (niet inbegrepen).
- Veilige naaldencontainer (niet inbegrepen). Zie stap 9.

3.2 Was en droog uw handen (zie figuur E).



Figuur D



Figuur E

### **Het injecteren met Libmyris voorgevulde spuit**

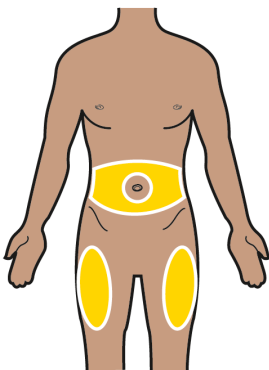
#### **STAP 4: Kies en reinig de injectieplaats**

4.1 Kies een injectieplaats (zie figuur F):

- Aan de voorkant van uw bovenbeen of,
- Uw buik op tenminste 5 cm van uw navel.
- Op een andere plaats dan uw laatste injectieplaats (ten minste 3 cm van de laatste injectieplaats).

4.2 Veeg de injectieplaats in een draaiende beweging schoon met het alcoholdoekje (zie figuur G).

- Injecteer niet door kleding heen.
- Injecteer niet in een gebied waar de huid zeer doet, blauwe plekken vertoont, rood gekleurd is, hard is, littekens heeft, striae heeft of gebieden met psoriasis heeft.



Figuur F



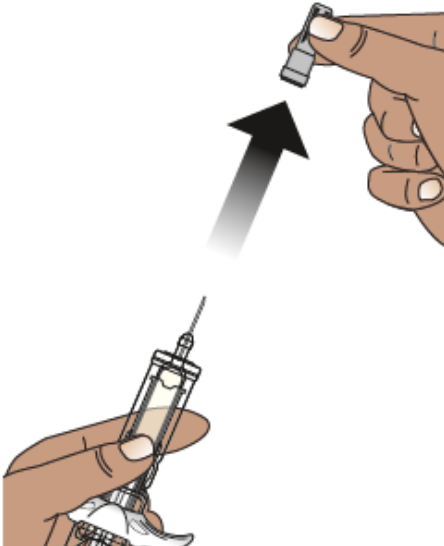
Figuur G

### STAP 5: Verwijder de naalddop

5.1 Houd de voorgevulde spuit in één hand (zie figuur H).

5.2 Trek de naalddop voorzichtig recht eraf met de andere hand (zie figuur H).

- Gooi de naalddop weg.
- Plaats de dop niet opnieuw op de naald.
- Raak de naald niet aan met uw vingers en laat de naald nergens mee in aanraking komen.
- Houd de voorgevulde spuit met de naald naar boven gericht. Mogelijk ziet u lucht in de voorgevulde spuit. Duw de zuiger langzaam naar binnen om de lucht door de naald naar buiten te duwen.
- U kunt een druppel vloeistof aan het einde van de naald zien. Dit is normaal.



Figuur H

### STAP 6: Pak de spuit vast en knijp in de huid

6.1 Houd de voorgevulde spuit in één hand tussen duim en wijsvinger, als een potlood (zie figuur I). Trek de zuiger op geen enkel moment terug.

6.2 Knijp voorzichtig met uw andere hand in het gebied van de gereinigde huid van uw injectieplaats (buik of bovenbeen) (zie figuur J). Houd de huid stevig vast.



Figuur I



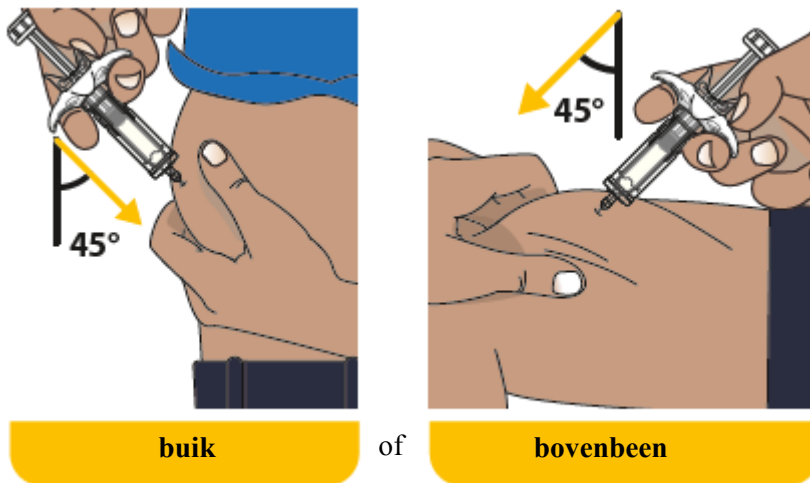
Figuur J

### STAP 7: Injecteer het geneesmiddel

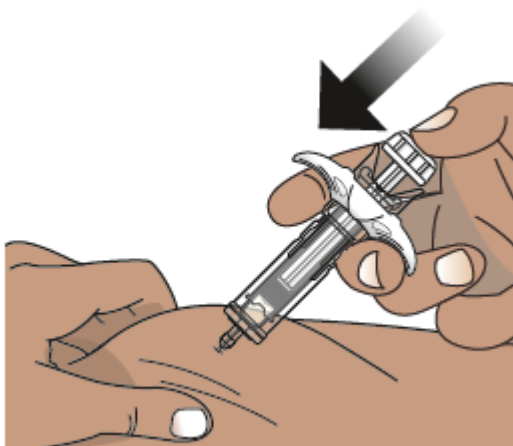
7.1 Steek de naald met een snelle, dartachtige beweging in een hoek van ongeveer 45 graden in de samengeknepen huid (zie figuur K).

- Als de naald erin zit, laat u de huid los.

7.2 Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden totdat alle vloeistof is geïnjecteerd en de voorgevulde spuit leeg is (zie figuur L).



Figuur K



Figuur L

### STAP 8: Laat de voorgevulde spuit naald uit de huid komen

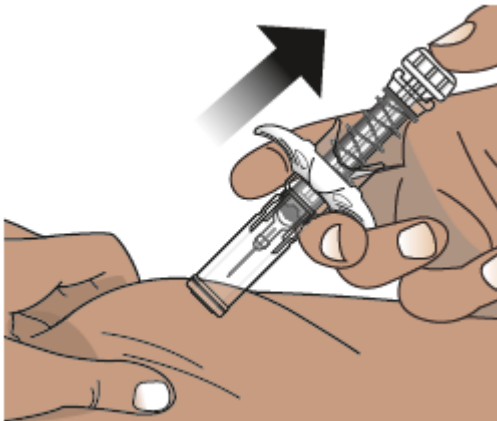


8.1 Laat de zuiger langzaam los. De zuiger beweegt met uw vinger omhoog en trekt de naald vanuit de injectieplaats in de naaldbeschermer (zie figuur M).

- De naald wordt niet ingetrokken tenzij alle vloeistof is geïnjecteerd. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u denkt dat u geen volledige dosis heeft gegeven.
- Het is normaal om een veer rond de zuigerstang te zien als de naald is ingetrokken.

8.2 Druk na het voltooiën van de injectie het wattenbolletje of gaasje op de huid op de injectieplaats.

- **Niet** wrijven.
- Een kleine bloeding op de injectieplaats is normaal.



Figuur M

### **Het weggoien van Libmyris voorgevulde spuit**

#### **STAP 9: Gooi de gebruikte spuit in een naaldencontainer**

9.1 Plaats uw gebruikte naalden, spuiten en scherpe voorwerpen direct na gebruik in een naaldencontainer (zie figuur N).

- Gooi losse naalden en spuiten **niet** in de vuilnisbak.

9.2 De naalddop, het alcoholdoekje, het wattenbolletje of gaasje en de verpakking kunnen in de vuilnisbak worden gegooid.



Figuur N

### Aanvullende informatie voor verwijderen

- Als u geen speciale container voor scherpe artikelen heeft, kunt u een huishoudelijke container gebruiken die:
  - gemaakt is van een stevig kunststof,
  - kan worden gesloten met een nauwsluitende, lekbestendige deksel, waar scherpe artikelen niet doorheen kunnen steken
  - rechtop en stabiel staat tijdens gebruik,
  - lekbestendig is, en
  - correct geëtiketteerd om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de container.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u uw lokale voorschriften volgen om op de juiste manier uw naaldencontainer te vernietigen.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak. Gebruik uw gebruikte naaldencontainer **niet** opnieuw.

Als u vragen heeft, neem dan contact op met uw zorgverlener voor hulp.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen adalimumab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een **patiëntenkaart** geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Libmyris gaat gebruiken en tijdens de therapie met Libmyris. Houd deze **patiëntenkaart** bij u **tijdens de behandeling en tot 4 maanden nadat u de laatste Libmyris-injectie heeft gehad**.
- 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 Libmyris 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. Gebruiksaanwijzing

### **1. Wat is Libmyris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Libmyris bevat de werkzame stof adalimumab.

Libmyris is bedoeld voor het behandelen van

- Reumatoïde artritis
- Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis
- Enthesitis-gerelateerde artritis
- Spondylitis ankylopoetica
- Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica
- Artritis psoriatica
- Plaque psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa
- Niet-infectieuze uveïtis

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

Het doeleiwit van adalimumab is een eiwit genaamd tumor necrose factor (TNF $\alpha$ ), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovenstaand genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF $\alpha$ , zorgt Libmyris voor een afname van het ontstekingsproces in genoemde ziekten.

### Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige reumatoïde artritis bij volwassenen. U zult waarschijnlijk eerst andere geneesmiddelen hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

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

Libmyris kan de, door ontstekingsziekte veroorzaakte, schade aan de gewrichten remmen en helpen om de gewrichten vrijer te kunnen bewegen.

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

### Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van polyarticulaire juveniele idiopathische artritis bij patiënten vanaf 2 jaar. Het is mogelijk dat u eerst andere antireumatische geneesmiddelen krijgt, zoals methotrexaat. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

Uw arts zal besluiten of Libmyris alleen of Libmyris 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis gerelateerde artritis bij patiënten vanaf 6 jaar. Het is mogelijk dat patiënten eerst andere anti-reumatische geneesmiddelen krijgen, zoals methotrexaat. Als deze geneesmiddelen niet goed genoeg werken, zullen patiënten Libmyris krijgen.

### 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van ernstige spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica bij volwassenen. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen heeft gekregen. Wanneer u onvoldoende gereageerd heeft op deze geneesmiddelen, heeft u Libmyris gekregen.

### Artritis psoriatica

Artritis psoriatica is een ontstekingsziekte van de gewrichten die meestal geassocieerd wordt met psoriasis.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van artritis psoriatica bij volwassenen. Libmyris kan de door de aandoening veroorzaakte schade aan de gewrichten vertragen en helpen om de gewrichten vrijer te kunnen bewegen. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### Plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen en
- ernstige chronische plaque psoriasis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar bij wie lokale therapie en lichttherapieën niet goed werkten of die hier niet voor in aanmerking kwamen.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een chronische, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De symptomen kunnen bestaan uit 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige hidradenitis suppurativa bij volwassenen en
- matige tot ernstige hidradenitis suppurativa bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar.

Libmyris kan het aantal zwellingen (abcessen) veroorzaakt door de ziekte verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige ziekte van Crohn bij volwassenen en
- matige tot ernstige ziekte van Crohn bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige colitis ulcerosa bij volwassenen en
- matige tot ernstige colitis ulcerosa bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

## Niet-infectieuze uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant van het oog treft.
- kinderen met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel ‘mouches volantes’ genoemd). Libmyris werkt om deze ontsteking te verminderen.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

## **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 actieve tuberculose of een andere ernstige infectie (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, 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 reacties

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

## Infecties

- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in een deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Libmyris. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Libmyris kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer u problemen heeft met uw longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn:
  - tuberculose
  - infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën
  - bloedvergiftiging

In zeldzame gevallen zouden deze infecties tot de dood kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.

Mogelijk zal uw arts besluiten de behandeling met Libmyris tijdelijk stop te zetten.

- Informeer uw arts als u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties (zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose) vaak voorkomen.

- Informeer uw arts als u infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u Libmyris gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met Libmyris behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

### Tuberculose

- Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ooit tuberculose heeft gehad, of als u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad. Als u actieve tuberculose heeft, gebruik Libmyris dan niet.
  - Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Libmyris. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en gepaste screening tests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst (thorax) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en resultaten moeten op uw **patiëntenkaart** worden aangegeven.
  - Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Libmyris, zelfs wanneer u bent behandeld ter preventie van tuberculose.
  - Wanneer u tijdens of na deze therapie symptomen ontwikkelt van tuberculose (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

### Hepatitis B

- 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 HBV.
  - Uw arts dient u op HBV te testen. Bij mensen die drager zijn van HBV, kan adalimumab ervoor zorgen dat het virus weer actief wordt.
  - In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

### Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

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

### Demyeliniserende aandoeningen

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

### Vaccinaties

- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de Libmyris-therapie.
  - Vraag uw arts om advies, voordat u een vaccinatie krijgt.
  - Het wordt aanbevolen dat kinderen, indien mogelijk, alle geplande vaccinaties behorend bij hun leeftijd krijgen voordat gestart wordt met Libmyris.
  - Wanneer u met Libmyris werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis Libmyris die u tijdens uw zwangerschap

toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een dergelijke infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer u tijdens uw zwangerschap Libmyris heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

### Hartfalen

- Als u lijdt aan licht hartfalen en wordt behandeld met Libmyris dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als u nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts beslist dan of u Libmyris moet gebruiken.

### Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

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

### Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassen patiënten die adalimumab of andere TNF-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 het bloed en beenmerg aantast) te krijgen.
  - Als u Libmyris gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met azathioprine of 6-mercaptopurine.
  - Informeer uw arts wanneer u azathioprine of 6-mercaptopurine met Libmyris 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 huidlaesies van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)* die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

### Auto-immuunziekte

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

- Vaccinaties: indien mogelijk zou uw kind alle vaccinaties gekregen moeten hebben voordat gestart wordt met de Libmyris-behandeling.



### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Libmyris 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.

Gebruik Libmyris niet samen met geneesmiddelen die de volgende werkzame stoffen bevatten in verband met een verhoogd risico op ernstige infectie:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris kan worden gebruikt in combinatie met:

- methotrexaat
- bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten)
- steroiden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Neem bij vragen contact op met uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- U dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste Libmyris-behandeling.
- 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.
- Libmyris 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.
- Libmyris kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer u tijdens uw zwangerschap Libmyris 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 Libmyris 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**

Libmyris kan een gering effect hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van Libmyris.

### **Libmyris bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering Libmyris voor alle goedgekeurde indicaties staan beschreven in de onderstaande tabel. Uw arts kan een andere sterkte van Libmyris voorschrijven als u een andere dosis nodig heeft.

<b>Reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	40 mg eenmaal per twee weken.	Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Libmyris gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is, kan Libmyris alleen worden gegeven.  Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat krijgt tijdens uw behandeling met Libmyris, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg Libmyris voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.

<b>Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

<b>Enthesitis-gerelateerde artritis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Niet van toepassing

<b>Plaque psoriasis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week na de startdoserings.	Als u onvoldoende heeft gereageerd, kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren van 4 tot en met 17 jaar die 30 kg of meer wegen	Startdosis van 40 mg, gevolgd door 40 mg een week later.  Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	Niet van toepassing

<b>Hidradenitis suppurativa</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 160 mg (vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later. Na nog eens twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosis van 40 mg eenmaal 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 van 12 tot en met 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer	Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week daarna.	Als u onvoldoende heeft gereageerd op Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de aangedane gebieden.

<b>Ziekte van Crohn</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar met een gewicht van 40 kg of meer	<p>Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf twee weken daarna.</p> <p>Als een snellere respons nodig is, kan uw arts u een startdosis van 160 mg voorschrijven (als 4 injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.</p> <p>Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.</p>	Uw arts kan de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder dan 40 kg wegen	<p>Startdosis van 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later.</p> <p>Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.</p> <p>Vervolgens is de gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal per twee weken.*</p>	Uw arts kan de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg eenmaal per week.*
--	--	---

\* Libmyris is alleen verkrijgbaar als voorgevulde spuit van 40 mg, voorgevulde pen van 40 mg en voorgevulde spuit van 80 mg. Het is dus niet mogelijk Libmyris toe te dienen aan patiënten die minder dan een volledige dosis van 40 mg nodig hebben.

<b>Colitis ulcerosa</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	<p>Startdosis van 160 mg (vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag) twee weken later.</p> <p>Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.</p>	Uw arts kan de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen	<p>Eerste dosering van 80 mg (twee injecties met 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg (één injectie met 40 mg) twee weken later.</p> <p>Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.</p>	U dient door te gaan met het toedienen van adalimumab in uw gebruikelijke dosering, zelfs als u 18 jaar bent geworden.
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die meer dan 40 kg wegen	<p>Eerste dosering van 160 mg (vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (twee injecties met 40 mg) twee weken later.</p> <p>Daarna is de gebruikelijke dosering 80 mg eenmaal per twee weken.</p>	U dient door te gaan met het toedienen van adalimumab in uw gebruikelijke dosering, zelfs als u 18 jaar bent geworden.

<b>Niet-infectieuze uveïtis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 80 mg (twee injecties van 40 mg op één dag), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosis.	Corticosteroiden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden kunnen worden voortgezet naast het gebruik van Libmyris. Libmyris kan ook alleen worden gebruikt.
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Uw arts kan een startdosis van 80 mg voorschrijven om toe te dienen één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis van 40 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen Libmyris te gebruiken in combinatie met methotrexaat

#### **Hoe en waar dient u Libmyris toe?**

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

#### **Gedetailleerde instructies over hoe u Libmyris moet injecteren vindt u in rubriek 7 “Gebruiksaanwijzing”.**

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Wanneer u Libmyris per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts of apotheker u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts of apotheker en vertel hun 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 uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie Libmyris moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

De beslissing om te stoppen met het gebruik van Libmyris moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren als u stopt met het gebruik van Libmyris.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Libmyris injectie.

#### **Informeer uw arts meteen wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:**

- 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 u één van de volgende verschijnselen vertoont:**

- tekenen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren
- verzwakt of moe voelen
- hoesten
- tintelingen
- gevoelloosheid
- dubbelzien
- verzwakte armen of benen
- een bult of open zweer die niet geneest
- tekenen 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, 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
- 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 met stoornis in het evenwicht (vertigo)
- gevoel van snelle hartslag

- hoge bloeddruk
- blozen
- hematoom (bloeduitstorting)
- hoesten
- astma
- kortademigheid
- maag-darmbloeding
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur)
- oprispingen
- siccaseyndroom (waaronder droge ogen en droge mond)
- jeuk
- jeukende huiduitslag
- blauwe plekken
- ontsteking van de huid (zoals eczeem)
- breken van vingernagels en teennagels
- overmatig zweten
- haaruitval
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis
- 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
- 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
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken
- hartaanval
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking)
- longembolie (afsluiting van een longslagader)
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvlieszen)
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt

- moeilijkheden met slikken
- zwelling van het gezicht
- galblaasontsteking, galstenen
- leververvetting
- nachtzweeten
- litteken
- abnormale afbraak van spieren
- systemische lupus erythematoses (met 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 (gat in de darm)
- hepatitis
- 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
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag)
- lupus-achtig syndroom
- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid)
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag)

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

- hepatosplenisch T-celmyeloom (een zeldzame kanker in het bloed die vaak dodelijk is)
- Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade
- leverfalen
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte)
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename)

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek.

Hieronder vallen:

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal rode bloedcellen
- verhoogde concentratie vetten in het bloed
- verhoogde leverenzymen



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

- verhoogd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal bloedplaatjes
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed
- afwijkende bloedwaarden voor natrium
- lage bloedwaarden voor calcium
- lage bloedwaarden voor fosfaat
- hoge bloedsuiker
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed
- lage bloedwaarden kalium

**Soms** (kan voorkomen bij maximaal 1 tot 100 mensen)

- verhoogde bloedwaarden voor bilirubine (met dit bloedonderzoek wordt gekeken hoe goed de lever werkt)

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld [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 blisterverpakking/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 Libmyris voorgevulde pen bewaard worden bij 20°C tot 25°C gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat deze beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij 20°C tot 25°C, **moet de pen binnen de 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de pen voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de pen moet worden afgevoerd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de vloeistof troebel is, verkleurd is of vlokken of deeltjes bevat.

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 natriumchloride, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur (voor pH aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH aanpassing).

### Hoe ziet Libmyris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Libmyris 40 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen wordt geleverd als 0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevuld naald-injectiesysteem (auto-injector) met een voorgevulde glazen spuit met een vaste naald en een plunjerstopper (broombutyl rubber). De wegwerpen is een handmatig mechanisch injectieapparaat voor eenmalig gebruik.

Elke verpakking bevat 1, 2 of 6 voorgevulde pennen verpakt in een blisterverpakking, met respectievelijk 1, 2 of 6 alcoholdoekjes.

Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht.

Libmyris kan verkrijgbaar zijn als voorgevulde spuit en/of als voorgevulde pen.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

### Fabrikanten

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach,  
Duitsland

Alvotek Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
IJsland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

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

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

### Lietuva

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

### България

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

### Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

### Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

### Magyarország

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

**France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

## 7. Gebruiksaanwijzing

### GEBRUIKSAANWIJZING

#### Libmyris (adalimumab) voorgevulde pen

#### 40 mg/0,4 ml oplossing voor injectie, voor subcutaan gebruik

**Lees deze gebruiksaanwijzing zorgvuldig door voordat u de Libmyris voorgevulde pen voor eenmalig gebruik gebruikt**

#### Voor het injecteren

Uw zorgverlener moet u laten zien hoe u Libmyris voorgevulde pen voor eenmalig gebruik kunt gebruiken voordat u deze voor het eerst gebruikt.

Als u in het verleden een andere adalimumab-pen die op de markt is hebt gebruikt, dan werkte die pen op een andere manier. Lees deze instructies volledig door, zodat u begrijpt hoe u de Libmyris voorgevulde pen op de juiste manier kunt gebruiken voordat u gaat injecteren.

#### Belangrijke informatie:

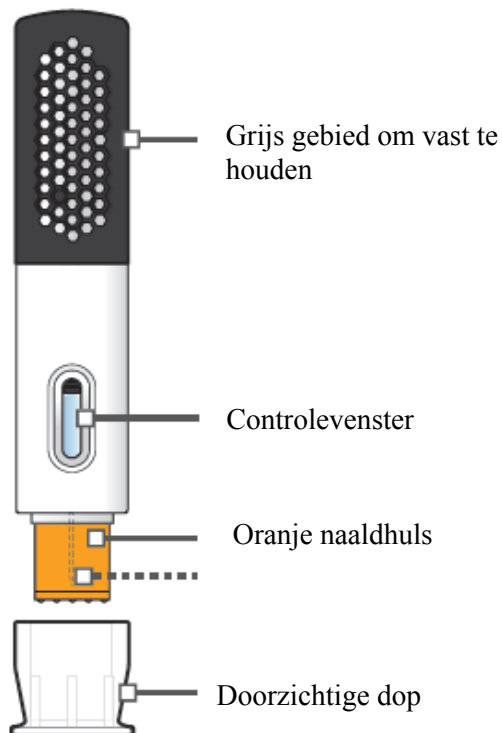
Gebruik de pen **niet** en bel uw zorgverlener of apotheker als de:

- o oplossing troebel of verkleurd is of als er vlokken of deeltjes zichtbaar zijn
- o uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken
- o pen in direct zonlicht heeft gelegen
- o pen is gevallen of bekneld is geweest

Laat de doorzichtige dop zitten tot vlak voor het injecteren. Houd de Libmyris voorgevulde pen voor eenmalig gebruik buiten het zicht en bereik van kinderen.

Lees alle pagina's van deze gebruiksaanwijzing voordat u de Libmyris voorgevulde pen voor eenmalig gebruik gaat gebruiken

#### Onderdelen van Libmyris voorgevulde pen



### **Hoe moet ik de Libmyris voorgevulde pen voor eenmalig gebruik bewaren?**

Bewaar de Libmyris voorgevulde pen voor eenmalig gebruik in de oorspronkelijke doos in de koelkast tussen 2°C en 8°C. Indien nodig, bijvoorbeeld wanneer u op reis bent, kunt u de Libmyris voorgevulde pen maximaal **30 dagen** bewaren bij 20°C tot 25°C.

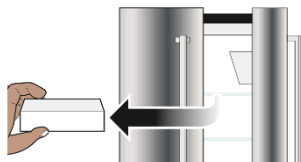
Zie rubriek 5 van de bijsluiters voor meer details.

### **STAP 1: Haal de Libmyris voorgevulde pen uit de koelkast en laat deze gedurende 15-30 minuten opwarmen tot 20°C - 25°C**

**Stap 1.a** Haal de Libmyris voorgevulde pen uit de koelkast (zie figuur A).

**Stap 1b.** Laat de Libmyris voorgevulde pen vóór het injecteren 15 tot 30 minuten opwarmen tot 20°C tot 25°C (zie figuur B).

- Verwijder de doorzichtige dop **niet** totdat de Libmyris voorgevulde pen 20°C tot 25°C heeft bereikt.
- Verwarm de Libmyris voorgevulde pen **niet** op een andere manier. Verwarm het bijvoorbeeld **niet** in een magnetron of in heet water.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als de vloeistof bevroren is geweest (zelfs niet als deze weer ontdooid is).



Figuur A

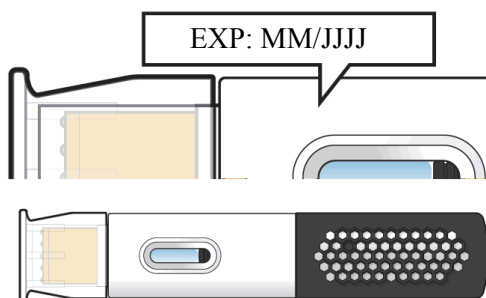


Figuur B

### **STAP 2: Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum, leg alle artikelen klaar en was de handen**

**Stap 2a.** Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de Libmyris voorgevulde pen (zie figuur C).

Gebruik de Libmyris voorgevulde pen **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum is verstreken.

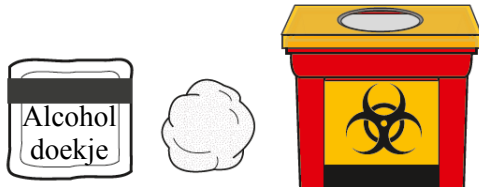


Figuur C

**Stap 2b.** Plaats het volgende op een schoon, plat oppervlak (zie figuur D):

- 1 Libmyris voorgevulde pen en alcoholdoekje.
- 1 wattenbolletje of gaasje (niet inbegrepen).
- Veilige naaldencontainer (niet inbegrepen). Zie stap 9 aan het einde van deze gebruiksaanwijzing over het bewaren (en verwijderen) van uw Libmyris voorgevulde pen.

**Stap 2c.** Was en droog uw handen (zie figuur E).



Figuur D



Figuur E

### STAP 3: Kies en reinig de injectieplaats

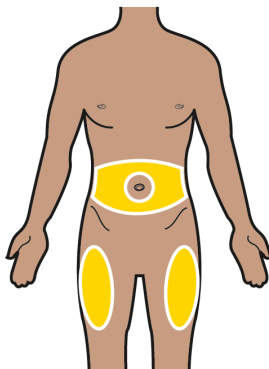
**Stap 3a.** Kies een injectieplaats (zie figuur F):

- Aan de voorkant van uw bovenbeen of,
- Uw buik op tenminste 5 cm van uw navel.
- Ten minste 3 cm van de laatste injectieplaats.

**Stap 3b.** Veeg de injectieplaats in een draaiende beweging schoon met het alcoholdoekje (zie figuur G).

Injecteer **niet** door kleding heen.

Injecteer **niet** in een gebied waar de huid zeer doet, blauwe plekken vertoont, rood gekleurd is, hard is, littekens heeft, striae heeft of gebieden met psoriasis plaques.



Figuur F



Figuur G

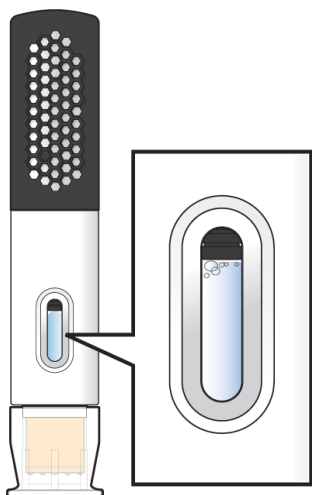
#### STAP 4: Controleer het controlevenster

**Stap 4a.** Houd de Libmyris voorgevulde pen met het grijze gebied om vast te houden naar boven gericht. Controleer het controlevenster (figuur H).

- De aanwezigheid van één of meer belletjes in het venster is normaal
- Let erop dat de oplossing helder en kleurloos is

Gebruik de Libmyris voorgevulde pen **niet** als de oplossing troebel of verkleurd is of als er vlokken of deeltjes zichtbaar zijn.

Gebruik de Libmyris voorgevulde pen **niet** als hij is gevallen of bekneld is geweest.



Figuur H

#### STAP 5: Verwijder de doorzichtige dop

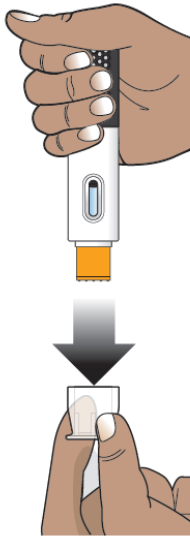
**Stap 5a.** Trek de doorzichtige dop er recht af (zie figuur I).

Het is normaal dat er een paar kleine druppeltjes vloeistof uit de naald komen.

**Stap 5b.** Gooi de doorzichtige dop weg.

Plaats de doorzichtige dop **niet** opnieuw op de pen. Dit kan de naald beschadigen. Nadat de doorzichtige dop is verwijderd, is de pen klaar voor gebruik.

**Stap 5c.** Draai de Libmyris voorgevulde spuit zo dat de oranje naaldhuls naar de injectieplaats wijst.



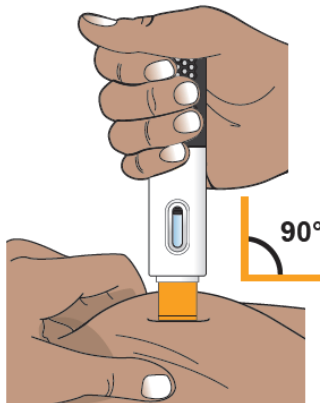
Figuur I

### STAP 6: Knijp in de huid en plaats de Libmyris voorgevulde pen op de injectieplaats

**Stap 6a.** Knijp in de huid op de injectieplaats zodat de huid omhoog komt en houd dit stevig vast.

**Stap 6b.** Plaats de oranje naaldhuls in een rechte hoek (90 graden) op de injectieplaats (zie figuur J).

Houd de pen zo dat u het controlevenster kunt zien.



Figuur J

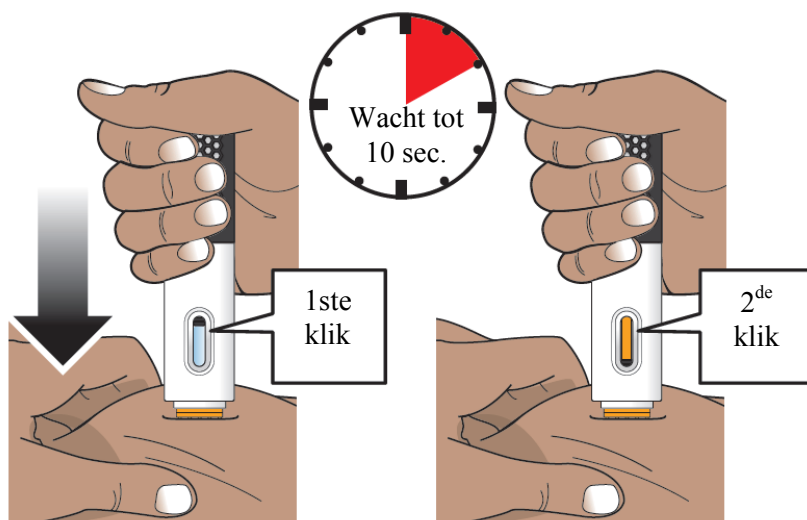
### STAP 7: Injecteer

**Stap 7a.** Duw de pen stevig tegen de injectieplaats en blijf duwen (zie figuur K).

- De eerste 'klik' geeft de start van de injectie aan (zie figuur K). Het kan tot 10 seconden duren na de eerste 'klik' om te voltooien.
- Blijf de pen naar beneden duwen tegen de injectieplaats.
- De injectie is voltooid wanneer de oranje indicator niet meer beweegt en u een tweede 'klik' hoort (zie figuur L).

Trek de pen **niet** omhoog en blijf tegen de injectieplaats duwen totdat is bevestigd dat de injectie is voltooid.





Figuur K Figuur L

### STAP 8: Haal de Libmyris voorgevulde pen uit de huid en verzorg

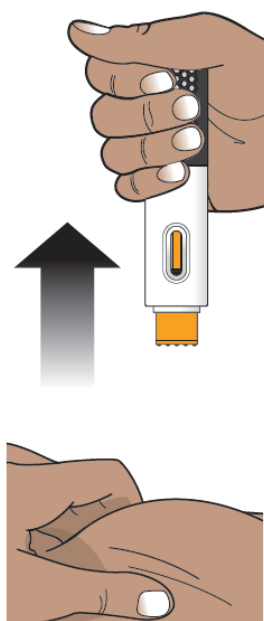
**Stap 8a.** Als de injectie is voltooid, trekt u de Libmyris voorgevulde pen langzaam van de huid af. De oranje naaldhuls zal de punt van de naald bedekken (zie figuur M).

Als er meer dan een paar druppeltjes vloeistof op de injectieplaats te zien zijn, neem dan contact op met uw zorgverlener.

**Stap 8b.** Druk na de injectie een wattenbolletje of een stukje gaas op de huid van de injectieplaats.

**Niet wrijven.**

Een kleine bloeding op de injectieplaats is normaal.



Figuur M

### STAP 9: Hoe moet ik de gebruikte Libmyris voorgevulde pen weggooien?

**Stap 9a.** Plaats uw gebruikte naalden, pennen en scherpe voorwerpen direct na gebruik in een naaldencontainer (zie figuur N).

**Gooi de pen niet in de vuilnisbak.**

**Stap 9b.** De doorzichtige naalddop, het alcoholdoekje, het wattenbolletje of gaasje en de verpakking kunnen in de vuilnisbak worden gegooid

Als u geen speciale container voor scherpe artikelen heeft, kunt u een huishoudelijke container gebruiken die:

- gemaakt is van een stevig kunststof,
- kan worden gesloten met een nauwsluitende, lekbestendige deksel, waar scherpe artikelen niet doorheen kunnen steken,
- rechtop en stabiel staat tijdens gebruik,
- lekbestendig is, en
- correct geëtiketteerd om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de container.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u uw lokale voorschriften volgen om op de juiste manier uw naaldencontainer te vernietigen.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak.

Gebruik uw gebruikte naaldencontainer **niet** opnieuw.



Figuur N

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Libmyris 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde injectiespuit adalimumab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Uw arts zal u ook een **patiëntenkaart** geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u Libmyris gaat gebruiken en tijdens de therapie met Libmyris. Houd deze **patiëntenkaart** bij u **tijdens de behandeling en tot 4 maanden nadat u de laatste Libmyris-injectie heeft gehad**.
- 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 Libmyris 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. Gebruiksaanwijzing

### **1. Wat is Libmyris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Libmyris bevat de werkzame stof adalimumab.

Libmyris is bedoeld voor het behandelen van

- Reumatoïde artritis
- Plaque psoriasis
- Hidradenitis suppurativa
- Ziekte van Crohn
- Colitis ulcerosa
- Niet-infectieuze uveïtis

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

Het doeleiwit van adalimumab is een eiwit genaamd tumor necrose factor (TNF $\alpha$ ), dat een rol speelt bij het immuunsysteem (afweersysteem) en dat in verhoogde mate aanwezig is bij de bovenstaand genoemde ontstekingsziekten. Door te binden aan TNF $\alpha$ , zorgt Libmyris voor een afname van het ontstekingsproces in genoemde ziekten.

#### Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige reumatoïde artritis bij volwassenen. U zult waarschijnlijk eerst andere geneesmiddelen hebben ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende heeft gereageerd op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

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

Libmyris kan de, door ontstekingsziekte veroorzaakte, schade aan de gewrichten remmen en helpen om de gewrichten vrijer te kunnen bewegen.

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

### Plaque psoriasis

Plaque psoriasis is een 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige chronische plaque psoriasis bij volwassenen.

### Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (ook wel acne inversa genoemd) is een chronische, vaak pijnlijke huidaandoening met ontstekingen. De symptomen kunnen bestaan uit 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.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige hidradenitis suppurativa bij volwassenen en
- matige tot ernstige hidradenitis suppurativa bij jongeren van 12 tot en met 17 jaar.

Libmyris kan het aantal zwellingen (abcessen) veroorzaakt door de ziekte verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### De ziekte van Crohn

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige ziekte van Crohn bij volwassenen en
- matige tot ernstige ziekte van Crohn bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar.

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de dikke darm.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- matige tot ernstige colitis ulcerosa bij volwassenen en

- matige tot ernstige colitis ulcerosa bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar

Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

### Niet-infectieuze uveïtis

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog.

Libmyris wordt gebruikt voor het behandelen van

- volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant van het oog treft
- kinderen met chronische niet-infectieuze uveïtis vanaf 2 jaar die een ontsteking hebben die de voorkant van het oog treft.

Deze ontsteking kan leiden tot een afname van het gezichtsvermogen en/of de aanwezigheid van vlekjes in het oog (zwarte puntjes of slierten die bewegen in het gezichtsveld, ook wel ‘mouches volantes’ genoemd). Libmyris werkt om deze ontsteking te verminderen. Het is mogelijk dat u eerst andere geneesmiddelen krijgt. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, zult u Libmyris krijgen.

## **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 actieve tuberculose of een andere ernstige infectie (zie ook “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Het is belangrijk dat u uw arts symptomen van een infectie vertelt, 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 reacties

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

### Infecties

- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige infectie of een infectie in een deel van het lichaam (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van Libmyris. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van Libmyris kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer u problemen heeft met uw longen. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn:
  - tuberculose
  - infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën
  - bloedvergiftiging

In zeldzame gevallen zouden deze infecties tot de dood kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven.

Mogelijk zal uw arts besluiten de behandeling met Libmyris tijdelijk stop te zetten.

- Informeer uw arts als u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties (zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose) vaak voorkomen.
- Informeer uw arts als u infecties heeft gehad die steeds terugkomen, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u Libmyris gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met Libmyris behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.

### Tuberculose

- Het is heel belangrijk dat u het uw arts vertelt als u ooit tuberculose heeft gehad, of als u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft gehad. Als u actieve tuberculose heeft, gebruik Libmyris dan niet.
  - Aangezien er gevallen van tuberculose zijn gemeld bij behandeling met adalimumab, zal uw arts u onderzoeken op symptomen van tuberculose voordat u wordt behandeld met Libmyris. Dit zal een grondige medische evaluatie omvatten, waarbij uw medische geschiedenis zal worden doorgenomen en gepaste screening tests zullen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een röntgenfoto van uw borst (thorax) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en resultaten moeten op uw **patiëntenkaart** worden aangegeven.
  - Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling met Libmyris, zelfs wanneer u bent behandeld ter preventie van tuberculose.
  - Wanneer u tijdens of na deze therapie symptomen ontwikkelt van tuberculose (bijvoorbeeld hoest die niet overgaat, gewichtsverlies, gebrek aan energie, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.

### Hepatitis B

- 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 HBV.
  - Uw arts dient u op HBV te testen. Bij mensen die drager zijn van HBV, kan adalimumab ervoor zorgen dat het virus weer actief wordt.
  - In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.

### Chirurgische of tandheelkundige ingrepen

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

### Demyeliniserende aandoeningen

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

### Vaccinaties

- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de Libmyris-therapie.
  - Vraag uw arts om advies, voordat u een vaccinatie krijgt.
  - Het wordt aanbevolen dat kinderen, indien mogelijk, alle geplande vaccinaties behorend bij hun leeftijd krijgen voordat gestart wordt met Libmyris.
  - Wanneer u met Libmyris werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis Libmyris die u tijdens uw zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een dergelijke infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw kind en ander medisch personeel op de hoogte stelt wanneer u tijdens uw zwangerschap Libmyris heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

### Hartfalen

- Als u lijdt aan licht hartfalen en wordt behandeld met Libmyris dan moet het verloop van uw hartfalen goed gecontroleerd worden door uw arts. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u een ernstige hartaandoening heeft of heeft gehad. Als u nieuwe symptomen van hartfalen ontwikkelt of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts beslist dan of u Libmyris moet gebruiken.

### Koorts, kneuzingen, bloedingen of bleek zien

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

### Kanker

- Er is een aantal zeldzame gevallen geweest van bepaalde soorten kanker bij kinderen en volwassen patiënten die adalimumab of andere TNF-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 het bloed en beenmerg aantast) te krijgen.
  - Als u Libmyris gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ongebruikelijk en ernstig type lymfoom waargenomen bij patiënten die adalimumab gebruikten. Sommige van deze patiënten werden ook behandeld met azathioprine of 6-mercaptopurine.
  - Informeer uw arts wanneer u azathioprine of 6-mercaptopurine met Libmyris 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 huidlaesies van uiterlijk veranderen, vertel dit dan aan uw arts.
- Er zijn gevallen van kanker, anders dan lymfoom, geweest bij patiënten met een specifiek soort longziekte, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) die behandeld worden met een andere TNF-blokker. Als u lijdt aan COPD, of als u veel rookt, dan moet u met uw arts bespreken of behandeling met een TNF-blokker voor u geschikt is.

### Auto-immuunziekte

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

- Vaccinaties: indien mogelijk zou uw kind alle vaccinaties gekregen moeten hebben voordat gestart wordt met de Libmyris-behandeling.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Libmyris 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.

Gebruik Libmyris niet samen met geneesmiddelen die de volgende werkzame stoffen bevatten in verband met een verhoogd risico op ernstige infectie:

- anakinra
- abatacept.

Libmyris kan worden gebruikt in combinatie met:

- methotrexaat
- bepaalde antireumatische middelen (zoals sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide en injecteerbare goudpreparaten)
- steroïden of pijnstillers, inclusief niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's).

Neem bij vragen contact op met uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- U dient het gebruik van een goed voorbehoedsmiddel te overwegen om zwangerschap te voorkomen en het gebruik ervan voort te zetten tot minimaal 5 maanden na de laatste Libmyris-behandeling.
- 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.
- Libmyris 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.
- Libmyris kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.
- Wanneer u tijdens uw zwangerschap Libmyris 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 Libmyris 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**

Libmyris kan een gering effect hebben op uw rijvaardigheid en uw vermogen om te fietsen of machines te bedienen. Het gevoel dat de kamer draait en stoornissen met het gezichtsvermogen kunnen optreden na gebruik van Libmyris.

### **Libmyris bevat natrium**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.



De aanbevolen dosering Libmyris voor alle goedgekeurde indicaties staan beschreven in de onderstaande tabel. Uw arts kan een andere sterkte van Libmyris voorschrijven als u een andere dosis nodig heeft.

<b>Reumatoïde artritis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	40 mg eenmaal per twee weken.	<p>Bij reumatoïde artritis wordt methotrexaat voortgezet terwijl u Libmyris gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet geschikt is, kan Libmyris alleen worden gegeven.</p> <p>Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat krijgt tijdens uw behandeling met Libmyris, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg Libmyris voor te schrijven of 80 mg eenmaal per twee weken.</p>

<b>Plaque psoriasis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 80 mg (één injectie van 80 mg), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week na de startdosering.	Als u onvoldoende heeft gereageerd, kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

<b>Hidradenitis suppurativa</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 160 mg (twee injecties van 80 mg op één dag of één injectie van 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (één injectie van 80 mg) twee weken later. Na nog eens twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosis van 40 mg eenmaal 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 van 12 tot en met 17 jaar met een gewicht van 30 kg of meer	Startdosis van 80 mg (één injectie van 80 mg), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken, vanaf één week daarna.	Als u onvoldoende heeft gereageerd op Libmyris 40 mg eenmaal per twee weken, kan uw arts de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.  Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de aangedane gebieden.
--	--	---

<b>Ziekte van Crohn</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Kinderen, jongeren en volwassenen vanaf 6 jaar met een gewicht van 40 kg of meer	Startdosis van 80 mg (één injectie van 80 mg), gevolgd door 40 mg twee weken later.  Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 160 mg voorschrijven (twee injecties van 80 mg op één dag of één injectie van 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (één injectie van 80 mg) twee weken later.  Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	Uw arts kan de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.
Kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar die minder dan 40 kg wegen	De Libmyris 80 mg voorgevulde spuit mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren met de ziekte van Crohn die minder dan 40 kg wegen, aangezien het niet mogelijk is om doses van minder dan 80 mg toe te dienen.	

<b>Colitis ulcerosa</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 160 mg (twee injecties van 80 mg op één dag of één injectie van 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (één injectie van 80 mg) twee weken later.  Vervolgens is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	Uw arts kan de dosis verhogen naar 40 mg eenmaal per week of 80 mg eenmaal per twee weken.

Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die minder dan 40 kg wegen	Eerste dosering van 80 mg (één injectie met 80 mg), gevolgd door 40 mg (één injectie met 40 mg) twee weken later.  Daarna is de gebruikelijke dosering 40 mg eenmaal per twee weken.	U dient door te gaan met het toedienen van adalimumab in uw gebruikelijke dosering, zelfs als u 18 jaar bent geworden.
Kinderen en jongeren vanaf 6 jaar die meer dan 40 kg wegen	Eerste dosering van 160 mg (twee injecties met 80 mg op één dag of één injectie met 80 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg (één injectie met 80 mg) twee weken later.  Daarna is de gebruikelijke dosering 80 mg eenmaal per twee weken.	U dient door te gaan met het toedienen van adalimumab in uw gebruikelijke dosering, zelfs als u 18 jaar bent geworden.

<b>Niet-infectieuze uveïtis</b>		
<b>Leeftijd of lichaamsgewicht</b>	<b>Hoeveel en hoe vaak te gebruiken?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Volwassenen	Startdosis van 80 mg (één injectie van 80 mg), gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosis.	Corticosteroïden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden kunnen worden voortgezet naast het gebruik van Libmyris. Libmyris kan ook alleen worden gebruikt.
Kinderen en jongeren vanaf 2 jaar die 30 kg of meer wegen	40 mg eenmaal per twee weken	Uw arts kan een startdosis van 80 mg voorschrijven om toe te dienen één week voor aanvang van de gebruikelijke dosis van 40 mg eenmaal per twee weken. Het wordt aanbevolen Libmyris te gebruiken in combinatie met methotrexaat

### **Hoe en waar dient u Libmyris toe?**

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

### **Gedetailleerde instructies over hoe u Libmyris moet injecteren vindt u in rubriek 7 “Gebruiksaanwijzing”.**

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Wanneer u Libmyris per ongeluk vaker heeft geïnjecteerd dan uw arts of apotheker u heeft verteld, neem dan meteen contact op met uw arts of apotheker en vertel hun 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 uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie Libmyris moeten nemen zodra u het zich weer herinnert. De volgende injectie zult u moeten nemen op de dag dat u volgens uw originele schema ook uw volgende injectie had moeten nemen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

De beslissing om te stoppen met het gebruik van Libmyris moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren als u stopt met het gebruik van Libmyris.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meeste bijwerkingen zijn mild tot gematigd. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste Libmyris injectie.

### **Informeer uw arts meteen wanneer u één van de volgende verschijnselen vertoont:**

- 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 u één van de volgende verschijnselen vertoont:**

- tekenen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren
- verzwakt of moe voelen
- hoesten
- tintelingen
- gevoelloosheid
- dubbelzien
- verzwakte armen of benen
- een bult of open zweer die niet geneest
- tekenen 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, 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
- 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 met stoornis in het evenwicht (vertigo)
- gevoel van snelle hartslag
- hoge bloeddruk
- blozen
- hematoom (bloeduitstorting)
- hoesten
- astma
- kortademigheid
- maag-darmbloeding
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur)
- oprispingen
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond)
- jeuk
- jeukende huiduitslag
- blauwe plekken
- ontsteking van de huid (zoals eczeem)
- breken van vingernagels en teennagels
- overmatig zweten
- haaruitval
- opnieuw voorkomen of verslechteren van psoriasis
- 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
- 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
- gevoel van onregelmatige hartslag zoals het overslaan van een hartslag
- hartproblemen die kortademigheid of gezwollen enkels kunnen veroorzaken
- hartaanval
- een uitstulping in de wand van een belangrijke slagader, ontsteking en dichtslibben van een ader, blokkade van een bloedvat
- longziekten die kortademigheid veroorzaken (waaronder ontsteking)
- longembolie (afsluiting van een longslagader)
- pleurale effusie (abnormale vochtophoping tussen de borstvliesen)
- ontsteking van de alvleesklier wat een hevige pijn in de buik en rug veroorzaakt
- moeilijkheden met slikken
- zwelling van het gezicht
- galblaasontsteking, galstenen
- leververvetting
- nachtzweeten
- litteken
- abnormale afbraak van spieren
- systemische lupus erythematoses (met 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 (gat in de darm)
- hepatitis
- 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
- erythema multiforme (ontstoken huiduitslag)
- lupus-achtig syndroom

- angio-oedeem (plaatselijke zwelling van de huid)
- lichenoïde huidreactie (jeukende, rood-paarse huiduitslag)

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

- heptosplenisch T-cellymfoom (een zeldzame kanker in het bloed die vaak dodelijk is)
- Merkelcelcarcinoom (een type huidkanker)
- Kaposi-sarcoom, een zeldzame vorm van kanker die verband houdt met infectie met humaan herpesvirus 8. Kaposi-sarcoom is meestal zichtbaar in de vorm van paarse huidschade
- leverfalen
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte)
- gewichtstoename (bij de meeste patiënten was sprake van een kleine gewichtstoename)

Sommige bijwerkingen die waargenomen werden met adalimumab hebben geen symptomen en kunnen alleen waargenomen worden door middel van bloedonderzoek.

Hieronder vallen:

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal rode bloedcellen
- verhoogde concentratie vetten in het bloed
- verhoogde leverenzymen

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

- verhoogd aantal witte bloedcellen
- verlaagd aantal bloedplaatjes
- toegenomen hoeveelheid urinezuur in het bloed
- afwijkende bloedwaarden voor natrium
- lage bloedwaarden voor calcium
- lage bloedwaarden voor fosfaat
- hoge bloedsuiker
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed
- lage bloedwaarden kalium

**Soms** (kan voorkomen bij maximaal 1 tot 100 mensen)

- verhoogde bloedwaarden voor bilirubine (met dit bloedonderzoek wordt gekeken hoe goed de lever werkt)

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld [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 blisterverpakking/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 Libmyris voorgevulde spuit bewaard worden bij 20°C tot 25°C gedurende maximaal 30 dagen – zorg ervoor dat de spuit beschermd wordt tegen licht. Eenmaal uit de koelkast gehaald voor bewaring bij 20°C tot 25°C, **moet de spuit binnen de 30 dagen gebruikt worden of worden afgevoerd**, ook als deze in de koelkast wordt teruggelegd.

Schrijf de datum waarop de spuit voor de eerste keer uit de koelkast wordt gehaald op en de datum waarna de spuit moet worden afgevoerd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de vloeistof troebel is, verkleurd is of vlokken of deeltjes bevat.

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 natriumchloride, sucrose, polysorbaat 80, water voor injecties, zoutzuur (voor pH aanpassing) en natriumhydroxide (voor pH aanpassing).

### Hoe ziet Libmyris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Libmyris 80 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit wordt geleverd als een steriele oplossing van 80 mg adalimumab opgelost in 0,8 ml oplosmiddel.

De Libmyris voorgevulde spuit is een glazen spuit die een oplossing van adalimumab bevat.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit verpakt in een blisterverpakking, met 1 alcoholdoekje.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel  
Duitsland

### Fabrikanten

Ivers-Lee CSM  
Marie-Curie-Str.8  
79539 Lörrach,  
Duitsland

Alvotek Hf  
Sæmundargata 15-19  
Reykjavik, 101  
IJsland

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2–18  
61118 Bad Vilbel



## Duitsland

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**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 24797878

### **България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29624626

### **Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: +420 257888111

### **Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

### **Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: +49 61016030

### **Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

### **Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

### **España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: +34 934738889

### **France**

Laboratoires Biogaran  
Tél: +33 800970109

### **Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: +385 13764111

### **Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: +353 526177777

### **Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: +49 61016030

### **Italia**

EG SpA  
Tel: +39 028310371

### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

### **Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: +32 4797878

### **Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: +36 18009747

### **Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: +356 21337008

### **Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: +31 765081000

### **Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: +45 44859999

### **Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 136785850

### **Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: +48 227377920

### **Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: +351 211209870

### **România**

STADA M&D SRL  
Tel: +40 213160640

### **Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: +386 15896710

### **Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: +421 252621933

### **Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: +358 207416888

**Κύπρος**  
STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Sverige**  
STADA Nordic ApS  
Tel: +45 44859999

**Latvija**  
UAB „STADA Baltics“  
Tel: +370 52603926

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

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

## 7. Gebruiksaanwijzing

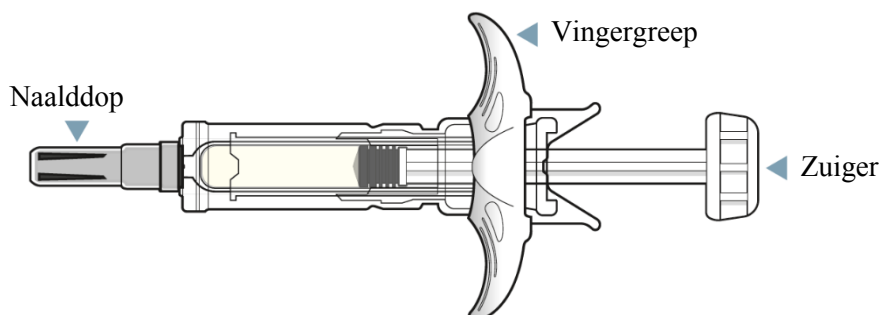
### GEBRUIKSAANWIJZING

#### Libmyris (adalimumab) voorgevulde spuit

#### 80 mg/0,8 ml oplossing voor injectie, voor subcutaan gebruik

Lees deze gebruiksaanwijzing zorgvuldig door voordat u de Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik gebruikt

#### Libmyris voorgevulde spuit



**Belangrijke informatie die u moet weten voordat u Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik injecteert**

#### Belangrijke informatie:

- Alleen voor subcutane injectie
- Gebruik de spuit **niet** en bel uw zorgverlener of apotheker als de:
  - oplossing troebel of verkleurd is of als er vlokken of deeltjes zichtbaar zijn
  - uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken
  - vloeistof bevroren is geweest (zelfs niet als deze weer ontdooid is) of in direct zonlicht heeft gelegen
  - voorgevulde spuit is gevallen of bekneld is geweest
- Laat de naalddop zitten tot vlak voor het injecteren. Houd Libmyris buiten het zicht en bereik van kinderen.
- Zie rubriek 5 van de bijsluiter voor de instructie hoe u Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik moet bewaren.

#### Voor het injecteren:

Uw zorgverlener moet u laten zien hoe u Libmyris voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik kunt gebruiken voordat u deze voor het eerst gebruikt.

#### **Gebruik van deze adalimumab spuit:**

Zelfs als u in het verleden andere adalimumab-spuiten die op de markt zijn hebt gebruikt, lees dan de instructies volledig door, zodat u begrijpt hoe u dit apparaat op de juiste manier kunt gebruiken voordat u gaat injecteren.

#### **Heeft u vragen over het gebruik van de Libmyris voorgevulde spuit?**

Neem contact op met uw zorgverlener als u vragen heeft.

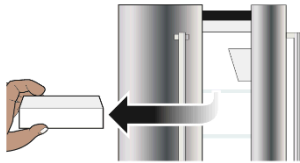
#### Vorbereiding voor het injecteren van Libmyris voorgevulde spuit

**STAP 1: Haal de spuit uit de koelkast en laat de spuit gedurende 15-30 minuten opwarmen tot 20°C - 25°C**

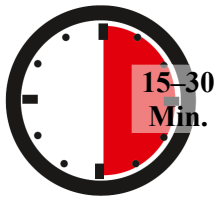
1.1 Haal Libmyris uit de koelkast (zie figuur A).

1.2 Laat Libmyris vóór het injecteren 15 tot 30 minuten opwarmen tot 20°C tot 25°C (zie figuur B).

- Verwijder de grijze naaldtop **niet** totdat Libmyris 20°C tot 25°C heeft bereikt.
- Verwarm Libmyris **niet** op een andere manier. Verwarm het bijvoorbeeld **niet** in een magnetron of in heet water.
- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de vloeistof bevroren is geweest (zelfs niet als deze weer ontdooid is).



Figuur A



Figuur B

## STAP 2: Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum en de injectievloeistof

2.1 Controleer de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (zie figuur C).

- Gebruik de voorgevulde spuit **niet** als de uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) is verstreken.

2.2 Controleer de vloeistof in de spuit om er zeker van te zijn dat die helder en kleurloos is (figuur C).

- Gebruik de spuit **niet** en bel uw zorgverlener of apotheker als: de vloeistof troebel is, verkleurd is of als er vlokken of deeltjes in zitten.



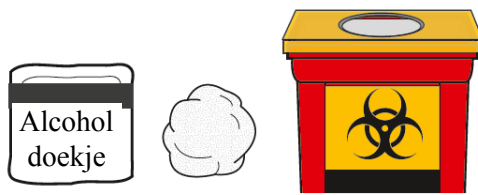
Figuur C

## STAP 3: Leg alle artikelen klaar en was de handen

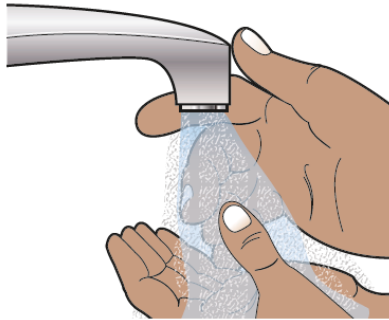
3.1 Plaats het volgende op een schoon, plat oppervlak (zie figuur D):

- 1 voorgevulde spuit en alcoholdoekje voor eenmalig gebruik.
- 1 wattenbolletje of gaasje (niet inbegrepen).
- Veilige naaldencontainer (niet inbegrepen). Zie stap 9.

3.2 Was en droog uw handen (zie figuur E).



Figuur D



Figuur E

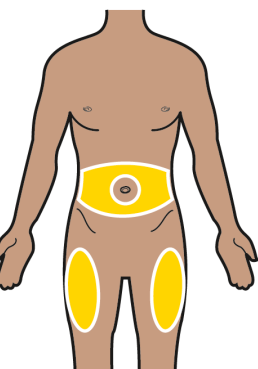
### Het injecteren met Libmyris voorgevulde spuit

#### **STAP 4: Kies en reinig de injectieplaats**

4.1 Kies een injectieplaats (zie figuur F):

- Aan de voorkant van uw bovenbeen of
- Uw buik op tenminste 5 cm van uw navel.
- Op een andere plaats dan uw laatste injectieplaats (ten minste 3 cm van de laatste injectieplaats).

4.2 Veeg de injectieplaats in een draaiende beweging schoon met het alcoholdoekje (zie figuur G).



Figuur F



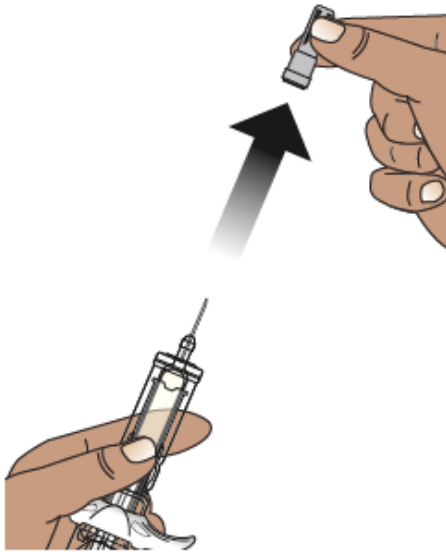
Figuur G

## STAP 5: Verwijder de naalddop

5.1 Houd de voorgevulde spuit in één hand (zie figuur H).

5.2 Trek de naalddop voorzichtig recht eraf met de andere hand (zie figuur H).

- Gooi de naalddop weg.
- Plaats de dop niet opnieuw op de naald.
- Raak de naald niet aan met uw vingers en laat de naald nergens mee in aanraking komen.
- Houd de voorgevulde spuit met de naald naar boven gericht. Mogelijk ziet u lucht in de voorgevulde spuit. Duw de zuiger langzaam naar binnen om de lucht door de naald naar buiten te duwen.
- U kunt een druppel vloeistof aan het einde van de naald zien. Dit is normaal.



Figuur H

## STAP 6: Pak de spuit vast en knijp in de huid

6.1 Houd de voorgevulde spuit in één hand tussen duim en wijsvinger, als een potlood (zie figuur I). Trek de zuiger op geen enkel moment terug.

6.2 Knijp voorzichtig met uw andere hand in het gebied van de gereinigde huid van uw injectieplaats (buik of bovenbeen) (zie figuur J). Houd de huid stevig vast.



Figuur I



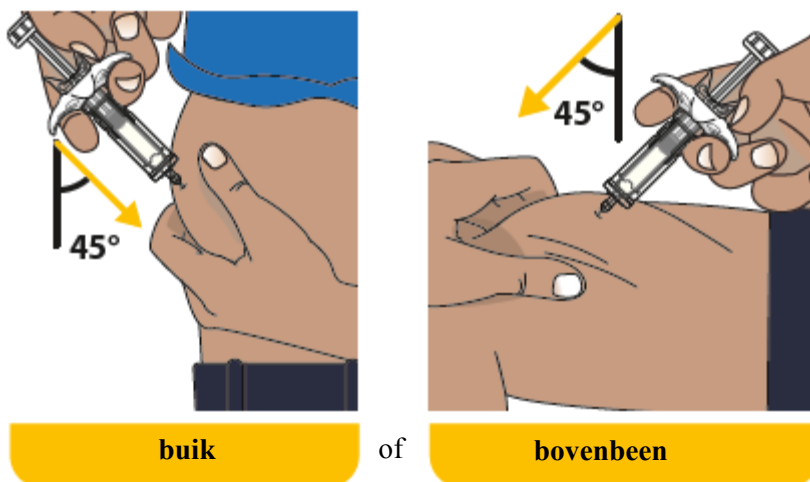
Figuur J

### STAP 7: Injecteer het geneesmiddel

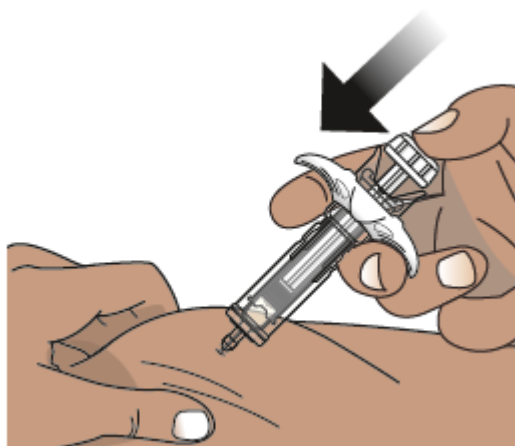
7.1 Steek de naald met een snelle, dartachtige beweging in een hoek van ongeveer 45 graden in de samengeknepen huid (zie figuur K).

- Als de naald erin zit, laat u de huid los.

7.2 Duw de zuiger langzaam helemaal naar beneden totdat alle vloeistof is geïnjecteerd en de voorgevulde spuit leeg is (zie figuur L).



Figuur K



Figuur L

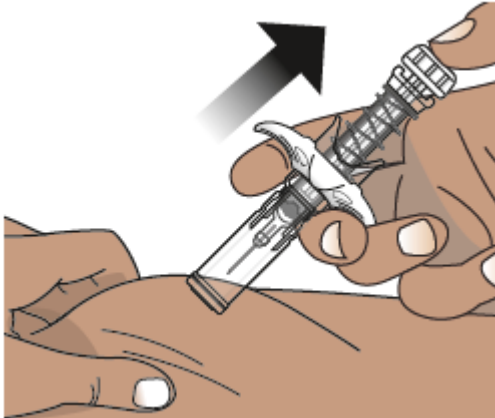
### STAP 8: Laat de voorgevulde spuit naald uit de huid komen

8.1 Laat de zuiger langzaam los. De zuiger beweegt met uw vinger omhoog en trekt de naald vanuit de injectieplaats in de naaldbeschermer (zie figuur M).

- De naald wordt niet ingetrokken tenzij alle vloeistof is geïnjecteerd. Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u denkt dat u geen volledige dosis heeft gegeven.
- Het is normaal om een veer rond de zuigerstang te zien als de naald is ingetrokken.

8.2 Druk na het voltooiën van de injectie het wattenbolletje of gaasje op de huid op de injectieplaats.

- **Niet** wrijven.
- Een kleine bloeding op de injectieplaats is normaal.



Figuur M

### Het weggooien van Libmyris voorgevulde spuit

#### **STAP 9: Gooi de gebruikte spuit in een naaldencontainer**

9.1 Plaats uw gebruikte naalden, spuiten en scherpe voorwerpen direct na gebruik in een naaldencontainer (zie figuur N).

- Gooi losse naalden en spuiten **niet** in de vuilnisbak

9.2 De naalddop, het alcoholdoekje, het wattenbolletje of gaasje en de verpakking kunnen in de vuilnisbak worden gegooid.



Figuur N



### Aanvullende informatie voor verwijderen

- Als u geen speciale container voor scherpe artikelen heeft, kunt u een huishoudelijke container gebruiken die:
  - gemaakt is van een stevig kunststof,
  - kan worden gesloten met een nauwsluitende, lekbestendige deksel, waar scherpe artikelen niet doorheen kunnen steken
  - rechtop en stabiel staat tijdens gebruik,
  - lekbestendig is, en
  - correct geëtiketteerd om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de container.

Wanneer uw naaldencontainer bijna vol is, moet u uw lokale voorschriften volgen om op de juiste manier uw naaldencontainer te vernietigen.

Gooi uw gebruikte naaldencontainer **niet** in de vuilnisbak. Gebruik uw gebruikte naaldencontainer **niet** opnieuw.

Als u vragen heeft, neem dan contact op met uw zorgverlener voor hulp.