

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.
SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.
SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat een enkele dosis van 20 mg adalimumab in 0,4 ml (50 mg/ml) oplossing.

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab in 0,8 ml (50 mg/ml) oplossing.

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat een enkele dosis van 40 mg adalimumab in 0,8 ml (50 mg/ml) oplossing.

Adalimumab is een recombinant humaan monoklonaal antilichaam dat tot expressie wordt gebracht in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Oplossing voor injectie.

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen (SureClick)
Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze tot gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

SOLYMBIC is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

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

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

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

Juvenile idiopathische artritis

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Axiale spondylartritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

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

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

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

Arthritis psoriatica

SOLYMBIC is bestemd voor de behandeling van actieve en progressieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten wanneer de respons op eerdere therapie met antireumatische geneesmiddelen ontoereikend is gebleken. SOLYMBIC remt de mate van progressie van perifere gewrichtsschade zoals gemeten door middel van röntgenonderzoek bij patiënten met het polyarticulaire symmetrische subtype van de aandoening (zie rubriek 5.1) en verbetert het lichamelijke functioneren.

Psoriasis

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

Juvenile plaque psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

SOLYMBIC is bestemd voor de behandeling van actieve matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (acne inversa) bij volwassen patiënten met ontoereikende respons op een conventionele systemische HS-behandeling.

De ziekte van Crohn

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

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

Juvenile ziekte van Crohn

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

Colitis ulcerosa

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

Uveïtis

SOLYMBIC is geïndiceerd voor de behandeling van niet-infectieuze intermediaire uveïtis, posterieure uveïtis 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.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis SOLYMBIC 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 SOLYMBIC.

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

Bij gebruik als monotherapie, kunnen patiënten die een afname in hun respons hebben baat hebben bij een verhoging van de dosering adalimumab tot 40 mg per week.

Beschikbare data over adalimumab geven aan dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Het vervolgen van de therapie bij 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.

Het opnieuw starten met SOLYMBIC na stopzetting voor 70 dagen of langer, zou moeten resulteren in een even grote klinische respons en een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als voor de onderbreking.

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

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

Voor alle bovenstaande indicaties suggereren beschikbare data dat de klinische respons normaal binnen 12 weken behandeling wordt bereikt. Het vervolgen van de therapie bij patiënten die in deze periode nog niet reageren op het geneesmiddel, dient zorgvuldig heroverwogen te worden.

Psoriasis

De aanbevolen dosering SOLYMBIC 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 baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar 40 mg eenmaal per week. Bij patiënten met onvoldoende respons dienen de voordelen en risico's van voortgezette wekelijkse behandeling zorgvuldig te worden afgewogen nadat de doseringsfrequentie is verhoogd (zie rubriek 5.1). Als de respons voldoende is bij een hogere doseringsfrequentie, kan de dosering vervolgens weer naar 40 mg eenmaal per twee weken verlaagd worden.

Hidradenitis suppurativa

Het aanbevolen SOLYMBIC-doseringsschema voor volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa (HS) start met 160 mg op dag 1 (dosis kan worden toegediend als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee achtereenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later op dag 15 (dosis wordt toegediend als twee injecties van 40 mg op één dag). Twee weken later (dag 29) wordt de therapie voortgezet met een dosis van 40 mg per week. Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met SOLYMBIC worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met SOLYMBIC 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 SOLYMBIC per week (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 inductiedoseringsschema voor SOLYMBIC 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 vier injecties op één dag of als twee injecties per dag voor twee opeenvolgende dagen), 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 SOLYMBIC en symptomen van de ziekte terugkeren, SOLYMBIC 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, kunnen baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar elke week 40 mg SOLYMBIC.

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

Colitis ulcerosa

Het aanbevolen inductiedoseringsschema voor SOLYMBIC voor volwassen patiënten met matige tot ernstige colitis ulcerosa is 160 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als vier injecties op één dag of als twee injecties per dag voor 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, kunnen baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar elke week 40 mg SOLYMBIC.

Klinische respons wordt gewoonlijk binnen 2-8 weken behandeling bereikt. Behandeling met SOLYMBIC dient niet te worden voortgezet bij patiënten die binnen deze periode geen respons ervaren.

Uveïtis

De aanbevolen dosering SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC.

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

Oudere patiënten

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

SOLYMBIC is uitsluitend beschikbaar als 20 mg en 40 mg voorgevulde spuit en 40 mg voorgevulde pen. Het is niet mogelijk om SOLYMBIC toe te dienen aan pediatrische patiënten die minder dan een volledige 20 mg of 40 mg dosis nodig hebben. Indien een afwijkende dosis nodig is, dan zouden andere adalimumab-producten die deze mogelijkheid wel bieden gebruikt moeten worden.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosis SOLYMBIC voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis met een leeftijd van 6 jaar of ouder is 24 mg/m² lichaamsoppervlakte, met een maximale enkele dosis van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend via subcutane injectie. Het injectievolume wordt bepaald op basis van de lengte en het gewicht van de patiënt (tabel 1).

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

Tabel 1. SOLYMBIC-dosis in milligram (mg) op basis van de lengte en het gewicht van patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

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

* Maximale enkele dosis is 40 mg (0,8 ml).

- Niet van toepassing, SOLYMBIC is uitsluitend beschikbaar als 20 mg en 40 mg voorgevulde spuit en 40 mg voorgevulde pen.

Juveniele plaque psoriasis

De aanbevolen dosis SOLYMBIC is 0,8 mg per kilogram lichaamsgewicht (tot een maximum van 40 mg per dosering) die subcutaan toegediend wordt. De eerste twee doses worden eens per week toegediend en de volgende doses eenmaal per twee weken. Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen 16 weken.

Als herbehandeling met SOLYMBIC 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.

Het is niet mogelijk om dit product toe te dienen aan patiënten vanaf 4 jaar, maar met een gewicht minder dan 23 kg of een gewicht tussen de 29 en 46 kg. Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 4 jaar voor deze indicatie.

De toe te dienen dosis wordt bepaald op basis van het gewicht van de patiënt (tabel 2).

Tabel 2 SOLYMBIC-dosis in milligram (mg) op basis van het gewicht voor patiënten met juveniele psoriasis

Lichaamsgewicht (kg)	Juveniele psoriasis dosis
13–16	-
17–22	-
23–28	20 mg
29–34	-
35–40	-
41–46	-
47+	40 mg

- Niet van toepassing, SOLYMBIC is uitsluitend beschikbaar als 20 mg en 40 mg voorgevulde spuit en 40 mg voorgevulde pen.

Juveniele ziekte van Crohn

Juveniele ziekte van Crohn bij patiënten < 40 kg:

Het aanbevolen inductiedoseringschema voor SOLYMBIC voor kinderen met ernstige ziekte van Crohn is 40 mg in week 0, gevolgd door 20 mg in week 2. Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 80 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als twee injecties op één dag), 40 mg in week 2 worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt.

Na de inductiebehandeling is de aanbevolen dosering 20 mg eenmaal per twee weken via subcutane injectie. Sommige patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar elke week 20 mg SOLYMBIC.

Juveniele ziekte van Crohn bij patiënten ≥ 40 kg:

Het aanbevolen inductiedoseringschema voor SOLYMBIC voor kinderen met ernstige ziekte van Crohn is 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg in week 2. Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan het schema 160 mg in week 0 (dosis kan worden toegediend als vier injecties op één dag of als twee injecties op één dag op twee opeenvolgende dagen), 80 mg in week 2 worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt.

Na de inductiebehandeling is de aanbevolen dosering 40 mg eenmaal per twee weken via subcutane injectie. Sommige patiënten die onvoldoende respons ervaren, kunnen baat hebben bij een verhoging van de doseringsfrequentie naar elke week 40 mg SOLYMBIC.

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.

Juveniele hidradenitis suppurativa

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab bij kinderen in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar zijn nog niet vastgesteld voor hidradenitis suppurativa. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 12 jaar voor deze indicatie.

Juvenile colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab bij kinderen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing van adalimumab bij kinderen jonger dan 4 jaar voor deze indicatie.

Arthritis psoriatica en axiale spondylartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

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

Juvenile uveïtis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab bij kinderen in de leeftijd van 2 tot en met 17 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

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

Een 40 mg voorgevulde pen en een 20 mg en 40 mg voorgevulde spuit zijn beschikbaar voor patiënten die een volledige dosering van 20 mg of 40 mg dienen te gebruiken.

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

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de merknaam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk 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 SOLYMBIC. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

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

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

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

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculostest en bij patiënten met latente of actieve tuberculose in de voorgeschiedenis, bij wie niet met zekerheid is vast te stellen dat ze adequaat zijn behandeld.

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

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van SOLYMBIC dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen zich ontwikkelt. Er is een bekende associatie tussen intermediaire uveïtis en centrale demyeliniserende aandoeningen. Bij patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis moet een neurologische beoordeling worden uitgevoerd voor aanvang van de SOLYMBIC-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 SOLYMBIC onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Droog natuurlijk rubber

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit of pen is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex) dat allergische reacties zou kunnen veroorzaken.

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

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

Er zijn zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met adalimumab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is gewoonlijk fataal. Enkele van deze hepatosplenische T-cellymfomen tijdens adalimumab-gebruik, deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor inflammatoire darmziekte gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Het mogelijke risico van de combinatie van azathioprine of 6-mercaptopurine en SOLYMBIC moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC 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 SOLYMBIC alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen.

Patiënten die SOLYMBIC gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Toediening van levende vaccins aan zuigelingen die *in utero* aan SOLYMBIC zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste SOLYMBIC-injectie 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 SOLYMBIC bij patiënten met licht hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. SOLYMBIC is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met SOLYMBIC moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met SOLYMBIC kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met SOLYMBIC op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met SOLYMBIC symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met SOLYMBIC 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 SOLYMBIC en anakinra niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van SOLYMBIC 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 SOLYMBIC gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid bij patiënten die adalimumab gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunne darmobstructie

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

Oudere patiënten

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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

De combinatie van SOLYMBIC 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/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid klinische gegevens over het gebruik van adalimumab bij zwangere vrouwen.

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

Doordat adalimumab remmend werkt op TNF α , kan toediening van het middel tijdens de zwangerschap invloed hebben op de normale immuunresponsen bij de pasgeborene. Toediening van SOLYMBIC tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.

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 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

Het is niet bekend of adalimumab na inname in de moedermelk wordt uitgescheiden of systemisch wordt geresorbeerd.

Echter, omdat humane immunoglobulinen worden uitgescheiden in de melk, mogen vrouwen gedurende ten minste vijf maanden na de laatste SOLYMBIC-behandeling geen borstvoeding geven.

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

SOLYMBIC kan een klein effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vertigo en verslechtering van het gezichtsvermogen kunnen optreden na toediening van SOLYMBIC (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Adalimumab is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9.506 patiënten in de belangrijkste gecontroleerde en open-label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis, met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis) en met axiale spondylartritis (spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), arthritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In de

belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten adalimumab en 3.801 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

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

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

Voor adalimumab zijn meldingen van ernstige bijwerkingen gedaan. TNF-antagonisten zoals SOLYMBIC 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

Bijwerkingen bij kinderen

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 3: 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 3 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,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urinewegsinfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (<i>Mycobacterium Avium Complex</i>)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis ¹⁾
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epitheelcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom**
	zelden	leukemie ¹⁾
	niet bekend	hepatosplenisch T-cel lymfoom ¹⁾ , Merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid) ¹⁾
Bloed-en lymfestelselaandoeningen*	zeer vaak	leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie
	vaak	leukocytose, trombocytopenie
	soms	idiopathische trombocytopenische purpura
	zelden	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose ¹⁾ , vasculitis
	zelden	anafylaxie ¹⁾
Voedings-en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratie
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesiën (waaronder hypo-esthesie), migraine,

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident ¹⁾ , tremor, neuropathie
	zelden	multipele sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barrésyndroom) ¹⁾
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog
	soms	dubbel zien
Evenwichtsorgaan-en ooraandoeningen	vaak	draaiduizeligheid
	soms	doofheid, tinnitus
Hartaandoeningen*	vaak	tachycardie
	soms	myocardinfarct ¹⁾ , aritmieën, congestief hartfalen
	zelden	hartstilstand
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie ¹⁾ , interstitiële longaandoeningen, COPD (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>), pneumonitis, pleurale effusie ¹⁾
	zelden	pulmonale fibrose ¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwelling van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie ¹⁾
Lever-en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B ¹⁾ auto-immuun hepatitis ¹⁾
	niet bekend	leverfalen ¹⁾

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Huid-en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris ¹⁾ , urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia ¹⁾ , pruritus
	soms	nachtzweeten, litteken
	zelden	erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-syndroom ¹⁾ , angio-oedeem ¹⁾ , cutane vasculitis ¹⁾
	niet bekend	verergering van symptomen van dermatomyositis ¹⁾
Skeletspierstelsel-en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierpijn
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatinefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematosus
	zelden	lupus-achtig syndroom ¹⁾
Nier-en urinewegaandoeningen	vaak	nierfunctiestoornissen, hematurie
	soms	nycturie
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen	soms	ereectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	zeer vaak	reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats)
	vaak	pijn op de borst, oedeem, koorts ¹⁾
	soms	ontsteking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	vertraagd herstel

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

** inclusief aanvullende open-label onderzoeken

¹⁾ inclusief spontane meldingen

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 extrapulmonale histoplasmose, blastomycose, coccidioidomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kan duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidkanker, geobserveerd met een incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 patiëntjaren bij 5.291 met adalimumab behandelde patiënten *versus* een incidentie van 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 patiëntjaren bij 3.444 controlepatiënten (gemiddelde behandelingsduur was 4,0 maanden voor adalimumab en 3,8 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom huidcarcinomen was 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 patiëntjaren bij de met adalimumab behandelde patiënten en 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen, bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 0,7 (0,2; 2,7)

per 1.000 patiëntjaren bij met adalimumab behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van deze onderzoeken en de lopende en afgeronde open-label extensieonderzoeken met adalimumab met een gemiddelde duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten geïnccludeerd 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 patiëntbehandeljaren. De gerapporteerde incidenties van niet-melanoom huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaren (zie rubriek 4.4).

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

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met adalimumab behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve-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 onderzoeken naar het gebruik bij reumatoïde artritis en arthritis psoriatica vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

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

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met adalimumab bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar en enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 6,1% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,3% van de patiënten in de controle-arm. De meeste ALAT-verhogingen kwamen voor tijdens gelijktijdig gebruik met methotrexaat. In het fase 3 klinische onderzoek 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 pediatrie patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen patiënten met hidradenitis suppurativa adalimumab (toegediend in initiële doses van 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2, gevolgd door wekelijkse doses van 40 mg vanaf week 4) waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 16 weken. ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ 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 patiënten met uveïtis adalimumab (initiële doses van 80 mg in week 0, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf week 1) tot 80 weken met een mediane blootstelling van 166,5 dagen en 105,0 dagen in respectievelijk patiënten die werden behandeld met adalimumab en patiënten in de controle-arm. ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ kwamen hierbij voor bij 2,4% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 2,4% van de patiënten in de controle-arm.

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

Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

SOLYMBIC is een biosimilar geneesmiddel. 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 acute fase-eiwitten (C-reactief proteïne (CRP)) en de sedimentatiesnelheid van de erythrocyten (ESR: *erythrocyte sedimentation rate*) en serumcytokinen (IL-6) bij patiënten met reumatoïde artritis. De serumwaarden van matrixmetalloproteïnases (MMP-1 en MMP-3), die voor de remodellering van het weefsel zorgen wat leidt tot kraakbeendestructie, waren eveneens verlaagd na toediening van adalimumab. Met adalimumab behandelde patiënten vertonen gewoonlijk een verbetering van de hematologische tekenen van chronische ontsteking.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

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

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

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

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

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

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

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

ACR-respons

Het percentage met adalimumab behandelde patiënten met een ACR-respons van 20, 50 en 70 was in de RA onderzoeken I, II en III onderling consistent. Tabel 4 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg.

Tabel 4 ACR-responsen bij placebogecontroleerde onderzoeken (percentage patiënten)

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

^a RA onderzoek I op 24 weken, RA onderzoek II op 26 weken en RA onderzoek III op 24 en 52 weken

^b 40 mg adalimumab, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

^{**} $p < 0,01$, adalimumab versus placebo

In RA 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-naïef waren, leidde de combinatie therapie van adalimumab met methotrexaat tot een sneller en significant hogere ACR-respons dan met methotrexaat monotherapie en adalimumab monotherapie in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 5).

Tabel 5 ACR-respons in RA onderzoek V (percentage patiënten)

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

^a p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

^c p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

In de open-label extensie van RA onderzoek V, bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken gingen 170 patiënten door met adalimumab 40 mg 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 ($\text{DAS28} < 2,6$) 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 matig tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie onderzoeken waren vergelijkbaar ($p = 0,447$).

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 6).

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 6 Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA-onderzoek III

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

^a methotrexaat

^b 95% betrouwbaarheidsinterval voor de verschillen in verandering-scores tussen methotrexaat en adalimumab

^c Gebaseerd op rank analyse

^d Gewrichtsruimte-vernauwingsscore

In RA onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste Totale Sharp Score (zie tabel 7).

Tabel 7 Gemiddelde radiografische veranderingen in week 52 in RA-onderzoek V

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

^a p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruikt gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

^c p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van adalimumab monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitney U test.

Na 52 weken en 104 weken behandeling was het percentage patiënten zonder progressie (verandering vanaf uitgangsniveau in de aangepaste Totale Sharp Score $\leq 0,5$) significant hoger met adalimumab/methotrexaat combinatietherapie (63,8% en 61,2% respectievelijk) in vergelijking met methotrexaat monotherapie (37,4% en 33,5% respectievelijk, $p < 0,001$) en adalimumab monotherapie (50,7%, $p < 0,002$ en 44,5%, $p < 0,001$ respectievelijk).

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

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de 'disability index' op het *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en 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.

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrische patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis-gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per 2 weken óf 24 mg/m² lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 40 mg óf placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m² BSA adalimumab tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was het percentage verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwelling niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (median percentage verandering -88,9%) bij patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (median percentage verandering -50,0%) bij patiënten in de placebogroep. Gedurende de open-label periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de adalimumabgroep die nog deel uitmaakten van de studie. Hoewel niet statistisch significant, vertoonde de meerderheid van de patiënten klinische verbetering in secundaire eindpunten zoals aantal plaatsen met enthesitis, aantal

pijnlijke gewrichten (TJC), aantal gezwollen gewrichten (SJC), ACR Pedi 50-respons en ACR Pedi 70-respons.

Axiale spondylartritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

Adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken werd onderzocht bij 393 patiënten met spondylitis ankylopoetica die onvoldoende reageerden op conventionele therapie, in twee gerandomiseerde, 24 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (de gemiddelde basisscore van de activiteit van de ziekte [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] was 6,3 in alle groepen). Negenenzeventig (20,1%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met antireumatica die de ziekte beïnvloeden, en 37 (9,4%) patiënten met glucocorticoïden. De blinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin de patiënten adalimumab 40 mg eenmaal in de twee weken subcutaan kregen toegediend voor nog eens 28 weken. Personen (n = 215, 54,7%) die ASAS 20 niet binnen 12, 16 of 20 weken bereikten, kregen kortdurend open-label adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan en werden verder behandeld als non-responders in de dubbelblinde statistische analyses.

In het grotere AS-onderzoek I met 315 patiënten, toonden de resultaten statistisch significante verbetering van de tekenen en symptomen van spondylitis ankylopoetica bij patiënten die met adalimumab werden behandeld in vergelijking tot placebo. Een eerste significante reactie werd in Week 2 waargenomen en hield gedurende 24 weken aan (tabel 8).

Tabel 8 Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd AS-onderzoek – Onderzoek I Vermindering van tekenen en symptomen

Respons	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
Week 2	16%	42%***
Week 12	21%	58%***
Week 24	19%	51%***
ASAS 50		
Week 2	3%	16%***
Week 12	10%	38%***
Week 24	11%	35%***
ASAS 70		
Week 2	0%	7%**
Week 12	5%	23%***
Week 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Week 2	4%	20%***
Week 12	16%	45%***
Week 24	15%	42%***

***, ** Statistisch significant bij $p < 0,001$, $< 0,01$ voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo in week 2, 12 en 24

^a Onderzoek naar Spondylitis Ankylopoetica (*Assessments in Ankylosing Spondylitis*)

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Met adalimumab behandelde patiënten hadden een significante verbetering in week 12 die tot in week 24 aanhield in zowel de SF36 als de *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL)*.

Vergelijkbare trends (niet alle statistisch significant) werden waargenomen in het kleinere gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde AS-onderzoek II bij 82 volwassen patiënten met actieve spondylitis ankylopoetica.

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

Adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken, werd onderzocht bij 185 patiënten in een gerandomiseerd, 12 weken durend dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met actieve non-röntgenologische axiale spondylartritis (gemiddelde baselinescore van ziekteactiviteit [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] was 6,4 voor patiënten die met adalimumab werden behandeld en 6,5 voor diegenen die met placebo werden behandeld) die een inadequate response hadden op of intolerantie voor ≥ 1 NSAID's of een contra-indicatie voor NSAID's.

Drieëndertig (18%) van de 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 non-röntgenologische axiale spondylartritis bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van placebo (tabel 9).

Tabel 9 Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd Axiale SpA onderzoek

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

^a Onderzoek door spondylartritis internationale gemeenschap (*Assessments in Spondyloarthritis International Society*)

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

^c *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

^d gemiddelde verandering van baseline

^e n = 91 placebo en n = 87 adalimumab

^f high sensitivity C-Reactive Protein (mg/l)

^g n = 73 placebo en n = 70 adalimumab

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo en adalimumab

^j n = 82 placebo en n = 85 adalimumab

***, **, * Statistisch significant bij respectievelijk $p < 0,001$, $< 0,01$, en $< 0,05$ voor alle vergelijkingen tussen adalimumab en placebo

De verbetering van tekenen en symptomen hield aan gedurende de open-label extensie van de adalimumab-behandeling tot en met week 156.

Remmen van ontstekingen

In met adalimumab behandelde patiënten hield een significante verbetering aan van tekenen van ontsteking, zoals gemeten door hs-CRP en MRI van zowel sacro-iliacale gewrichten als de wervelkolom respectievelijk tot en met week 156 en week 104.

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren werden beoordeeld aan de hand van de HAQ-S en de SF-36 vragenlijsten. Adalimumab toonde een statistisch significant grotere verbetering in de HAQ-S totaalscore en de SF-36 fysieke componenten score (PCS) van baseline tot week 12 vergeleken met placebo. Verbeteringen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren bleven gehandhaafd gedurende het open-label extensieonderzoek tot en met week 156.

Arthritis psoriatica

Adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken, werd onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig actieve arthritis psoriatica in twee placebogecontroleerde onderzoeken, PsA-onderzoeken I en II. In PsA onderzoek I werden gedurende 24 weken 313 volwassen patiënten behandeld die een onvoldoende respons op NSAID-therapie hadden en van welke groep ongeveer 50% methotrexaat gebruikten. In PsA onderzoek II, met een duur van 12 weken, werden 100 patiënten behandeld die een onvoldoende respons hadden op DMARD-therapie. Na beëindiging van beide onderzoeken werden 383 patiënten geïnculdeerd in een open-label extensieonderzoek waarin eenmaal per twee weken 40 mg adalimumab werd toegediend.

Er is onvoldoende bewijs voor de werkzaamheid van adalimumab bij patiënten met ankylosis spondylitis-achtige arthritis psoriatica door het geringe aantal patiënten dat onderzocht is.

Tabel 10 ACR-respons in placebogecontroleerde onderzoeken bij arthritis psoriatica (percentage patiënten)

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

ACR-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 artritis).

Behandeling met adalimumab remde de progressie van perifere gewrichtsschade in vergelijking met placebobehandeling, gemeten als verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de mTSS (gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie) $0,8 \pm 2,5$ in de placebogroep (in week 24) in vergelijking met $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) in de 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) ≥ 12 of ≥ 10) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïnccludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasisonderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

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

In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab *versus* methotrexaat en placebo vergeleken bij 271 patiënten. Patiënten kregen gedurende 16 weken ofwel placebo, een aanvangsdosis van 7,5 mg methotrexaat 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 methotrexaat na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die methotrexaat 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 tabel 11 en 12).

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

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

^a Het percentage patiënten dat PASI 75-respons bereikte, werd bij de berekening naar het midden afgerond

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

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

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

^a $p < 0,001$ adalimumab versus placebo

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

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

^d $p < 0,05$ adalimumab versus methotrexaat

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

In totaal 233 PASI 75 responders in week 16 en week 33 werden gedurende 52 weken onafgebroken met adalimumab behandeld in Psoriasisonderzoek I en vervolgden het gebruik van adalimumab in het open-label extensieonderzoek. PASI 75 en PGA schoon of minimaal responspercentages waren bij deze patiënten 74,7% respectievelijk 59,0% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken). In een analyse waarin alle patiënten die stopten met het onderzoek vanwege bijwerkingen of gebrek aan werkzaamheid, of bij wie de dosering werd verhoogd, werden beschouwd als non-responders, waren de responspercentages van PASI 75 en PGA schoon of minimaal bij deze patiënten 69,6% respectievelijk 55,7% na een additionele 108 weken open-label behandeling (totaal van 160 weken).

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

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

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

Psoriasisonderzoek III (REACH) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab *versus* placebo bij 72 patiënten met matige tot ernstige chronische 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 13). Behandeling met adalimumab toonde een voordeel aan bij patiënten met nagelpsoriasis met verschillende mate van aangedaan lichaamsoppervlak ($BSA \geq 10\%$ (60% van de patiënten) en $BSA < 10\%$ en $\geq 5\%$ (40% van de patiënten)).

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

Eindpunt	Week 16		Week 26		Week 52
	Placebo N=108	Adalimumab b 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Placebo N=108	Adalimumab b 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Adalimumab 40 mg eenmaal per 2 weken N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F Schoon/minimaal en ≥ 2 -gradaties verbetering (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Veranderingspercentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a $p < 0,001$, Adalimumab vs. placebo					

Patiënten die met adalimumab waren behandeld vertoonden statistisch significante verbeteringen in week 26 in vergelijking met placebo in de DLQI.

Juvenile plaque psoriasis

De werkzaamheid van adalimumab werd vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrie 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 ≥ 10 met klinisch relevant aangedaan

gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle zijn 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). Op week 16 hadden meer patiënten die gerandomiseerd waren naar adalimumab 0,8 mg/kg eenmaal per twee weken een positieve werkzaamheidsrespons (bijv. PASI 75) dan patiënten gerandomiseerd naar 0,4 mg/kg eenmaal per twee weken of methotrexaat.

Tabel 14 Juveniele plaque psoriasis - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

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

^a MTX = methotrexaat

^b p = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg versus MTX

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

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

Hidradenitis suppurativa

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 hidradenitis suppurativa (HS) die intolerant waren voor, een contra-indicatie hadden voor of een ontoereikende respons hadden op een ten minste 3 maanden durende onderzoeksbehandeling met systemische antibiotica. De patiënten in HS-I en HS-II hadden Hurley stadium II of III met ten minste 3 abscessen of inflammatoire noduli.

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

Patiënten die aan de HS-I- en HS-II-onderzoeken deelnamen, kwamen in aanmerking voor deelname aan een open-label extensieonderzoek waarin iedere week 40 mg adalimumab werd toegediend. De gemiddelde blootstelling in de totale adalimumabpopulatie was 762 dagen. In alle 3 de studies gebruikten de patiënten dagelijks een lokaal antiseptisch middel.

Klinische respons

Er werd een afname van de inflammatoire laesies en preventie van een verslechtering van de abcessen en drainerende fistels vastgesteld met behulp van de *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; minimaal 50% afname in het totale aantal abcessen en inflammatoire noduli en geen stijging in aantal abcessen en aantal drainerende fistels ten opzichte van baseline). Er werd met een numerieke beoordelingsschaal een afname van de HS-gerelateerde huidpijn vastgesteld 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 de HiSCR van de placebopatiënten. In week 12 ervaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 15). Patiënten die met adalimumab werden behandeld, hadden gedurende de eerste 12 weken van de behandeling een significant lager risico op opvlamming van de ziekte.

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

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

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

^a Onder alle gerandomiseerde patiënten.

^b Onder patiënten met een HS-gerelateerde huidpijnbeoordeling bij baseline van ≥ 3, gebaseerd op numerieke beoordelingsschaal 0-10; 0 = geen huidpijn, 10 = huidpijn zo erg als je je kunt voorstellen.

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

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

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

Tabel 16 Deel van patiënten^a die HiSCR^b bereikten op week 24 en 36 nadat op week 12 de wekelijkse behandeling met adalimumab opnieuw was toegewezen

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

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

^b Patiënten die voldeden aan protocolspecifieke criteria voor het verliezen van de respons of geen verbetering moesten de onderzoeken verlaten en werden gerekend onder de non-responders

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

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

Alle p-waarden zijn paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab *versus* placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

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

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

* p < 0,001 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab *versus* placebo

** p < 0,02 voor paarsgewijze vergelijkingen van percentages voor adalimumab *versus* placebo

^a Van degenen die op baseline 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 88 van de 117, respectievelijk 189 van de 272 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij 102 van de 117, respectievelijk 233 van de 272 patiënten.

Kwaliteit van leven

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

Juvenile ziekte van Crohn

Adalimumab is onderzocht in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van inductie en voortgezette behandeling met doseringen afhankelijk van het lichaamsgewicht (< 40 kg of ≥ 40 kg) te beoordelen bij 192 kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, met 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 immunomodulator). Patiënten konden ook eerder respons hebben verloren op of intolerant zijn geworden voor infliximab.

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

In week 4 werden patiënten op basis van het lichaamsgewicht dat zij op dat moment hadden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel het lage ofwel het standaard onderhoudsdoseringsschema zoals te zien in tabel 19.

Tabel 19 Onderhoudsdoseringsschema

Patiënt gewicht	Lage dosering	Standaard dosering
< 40 kg	10 mg eenmaal per 2 weken	20 mg eenmaal per 2 weken
≥ 40 kg	20 mg eenmaal per 2 weken	40 mg eenmaal per 2 weken

Werkzaamheidsresultaten

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

Percentages klinische remissie en klinische respons (gedefinieerd als reductie in PCDAI-score van ten minste 15 punten ten opzichte van baseline) zijn weergegeven in tabel 20. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immunomodulatoren zijn weergegeven in tabel 21.

Tabel 20 Juvenile ziekte van Crohn onderzoek PCDAI klinische remissie en respons

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

* p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering.

Tabel 21. Juvenile ziekte van Crohn onderzoek Discontinuering van corticosteroiden of immunomodulatoren en fistelremissie

	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken	P-waarde¹
Discontinuering corticosteroiden	N = 33	N = 38	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immunomodulatoren²	N = 60	N = 57	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie³	N = 15	N = 21	
Week 26	46,7%	38,1%	0,608
Week 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering.

² Immunosuppressieve behandeling kon alleen worden gedisccontinueerd op of na week 26 na besluit van de onderzoeker wanneer de patiënt voldeed aan het klinische responscriterium

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

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

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

Honderd patiënten (n = 100) uit het onderzoek bij juvenile patiënten met de ziekte van Crohn namen 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.

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 ≤ 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 22.

Tabel 22 Respons, remissie en mucosale genezing in onderzoek UC-II

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

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

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

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

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

^a 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 ≥ 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 langetermijnextensie-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 intermediaire uveïtis, posterieure uveïtis en panuveïtis, in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II), met uitzondering van patiënten met geïsoleerde anterieure uveïtis. 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 standaard 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, score vertroebeling glasvocht (*vitrous haze* - VH) en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (*best corrected visual acuity* - BCVA).

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 23). 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 23 Tijd tot falen van de behandeling in onderzoeken UV I en UV II

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

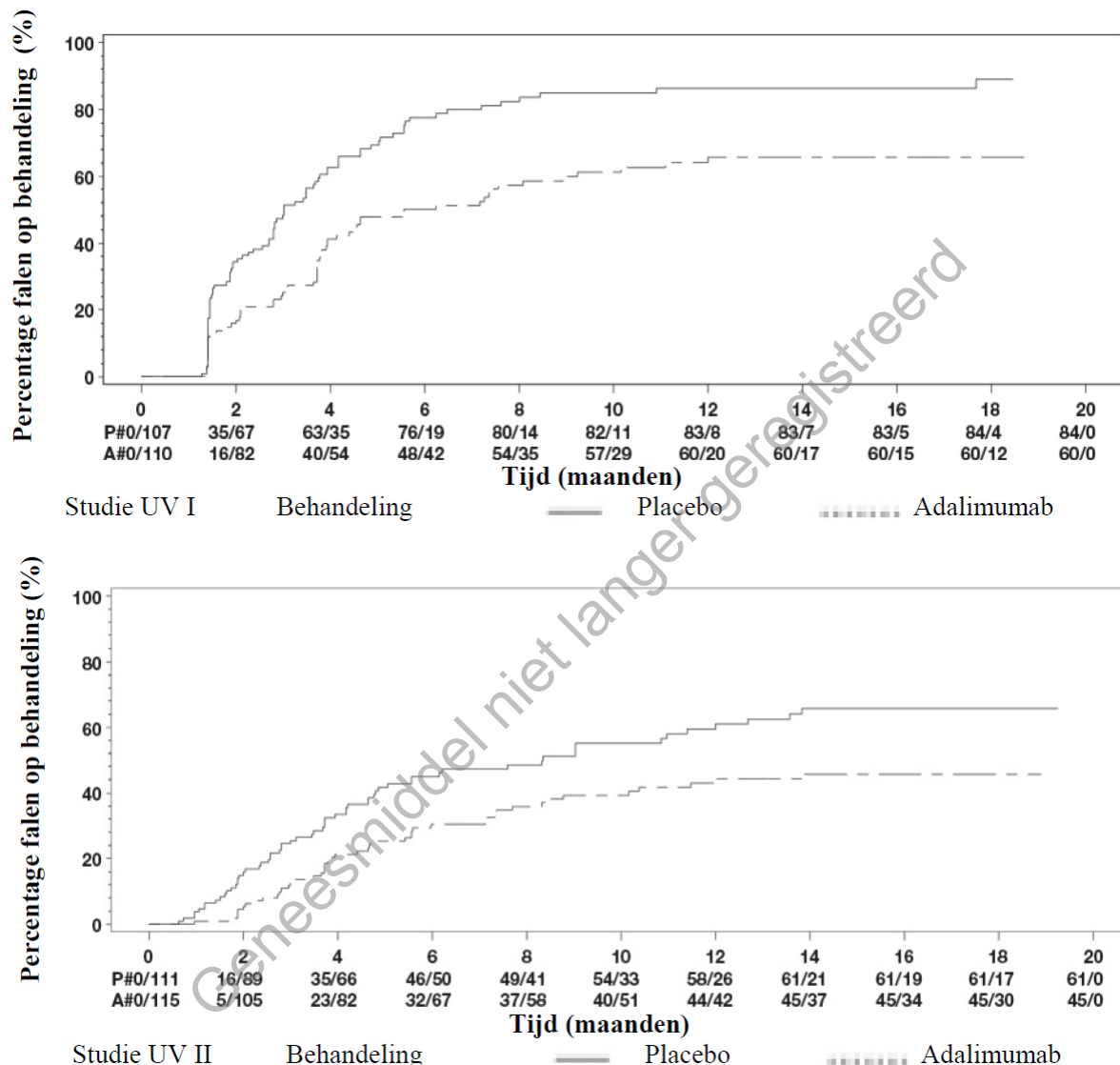
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

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

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

^c NE = niet te schatten. Een gebeurtenis trad op bij minder dan de helft van de *at-risk* patiënten.

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



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

In studie UV I werden statistisch significante verschillen ten gunste van adalimumab in vergelijking met placebo waargenomen voor elk onderdeel van falen op 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 417 proefpersonen die aan de ongecontroleerde langetermijn extensie zonder controle van de studies UV I en UV II deelnamen, werden 46 proefpersonen ongeschikt geacht (bijv. ontwikkelden complicaties secundair aan diabetische retinopathie, als gevolg van een staaroperatie of vitrectomie); zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 371 resterende patiënten bereikten 276 evalueerbare patiënten 78 weken open-label adalimumab behandeling. Op basis van de waargenomen

gegevens waren 222 (80,4%) patiënten in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, anterior kamer (AC) cel grade $\leq 0,5+$, glasvocht haze (VH) grade $\leq 0,5+$) met een gelijktijdig toegediende dosis steroïd $\leq 7,5$ mg per dag; bij 184 (66,7%) proefpersonen was de ziekte zonder steroïden latent. De beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) was in week 78 bij 88,4% van de proefpersonen verbeterd of gehandhaafd (< 5 letters achteruitgang). Van de patiënten die vóór week 78 met de studie stopten, stopte 11% wegens bijwerkingen en 5% wegens onvoldoende respons op behandeling met adalimumab.

Kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met adalimumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa en niet-infectieuze uveïtis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

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

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (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 $8,8 \pm 6,6$ µg/ml

bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik met methotrexaat en $11,8 \pm 4,3$ µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

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

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

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

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

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

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

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.

Bij 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.

Eliminatie

Farmacokinetische populatie-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-adalimumabantilichamen, 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

IJsazijn
Sucrose
Polysorbaat 80
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

De voorgevulde spuit of voorgevulde pen mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 14 dagen. De voorgevulde spuit of voorgevulde pen moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 14 dagen wordt gebruikt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

0,4 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een plunjerstopper (bromobutyl rubber) en een roestvrijstalen naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer). De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex) (zie rubriek 4.4).

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

0,8 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een plunjerstopper (bromobutyl rubber) en een roestvrijstalen naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer). De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex) (zie rubriek 4.4).

Verpakkingsgrootten van 1, 2, 4 en 6 voorgevulde spuiten.

Het is mogelijk dat niet alle typen verpakkingen in de handel verkrijgbaar zijn.

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

0,8 ml oplossing in een voorgevulde pen voor gebruik door de patiënt die een voorgevulde spuit (type I-glas) bevat. De wegwerppen is een mechanisch injectieapparaat voor eenmalig handmatig gebruik. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex) (zie rubriek 4.4).

Verpakkingsgrootten van 1, 2, 4 en 6 voorgevulde pennen.

Het is mogelijk dat niet alle typen verpakkingen in de handel verkrijgbaar zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gedetailleerde instructies voor gebruik zijn beschreven in de bijsluiter.

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

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

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

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

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/16/1163/001 – 1 voorgevulde spuit

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/16/1163/002 – 1 voorgevulde spuit

EU/1/16/1163/003 – 2 voorgevulde spuiten

EU/1/16/1163/004 – 4 voorgevulde spuiten

EU/1/16/1163/005 – 6 voorgevulde spuiten

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/16/1163/006 – 1 voorgevulde pen

EU/1/16/1163/007 – 2 voorgevulde pennen

EU/1/16/1163/008 – 4 voorgevulde pennen

EU/1/16/1163/009 – 6 voorgevulde pennen

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2017

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>.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californië
91320
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan bijzonder en 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 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**

Vóór het op de markt brengen van SOLYMBIC dient de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) in elke lidstaat overeenstemming te bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de vorm van het educatieprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en elk ander aspect van het programma.

De MAH zal ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar SOLYMBIC op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg waarvan verwacht wordt dat ze SOLYMBIC voorschrijven, het volgende educatiepakket krijgen:

- Educatief materiaal voor artsen
- Informatiepakket voor de patiënt

Het educatieve materiaal voor artsen moet bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenwaarschuingskaart

De Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende essentiële onderdelen bevatten:

- Relevante informatie over de veiligheidsrisico's van ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties; congestief hartfalen; demyeliniserende aandoeningen en maligniteiten, waaraan aandacht besteed wordt in de extra risicobeperkende maatregelen (b.v. ernst, mate van schadelijkheid, frequentie, tijd tot optreden, omkeerbaarheid van de bijwerking indien van toepassing)

De patiëntenwaarschuingskaart moet de volgende essentiële boodschappen bevatten:

- Een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de patiënt op enig moment behandelen, inclusief spoedeisende hulp, dat de patiënt SOLYMBIC gebruikt.
- Dat de behandeling met SOLYMBIC de mogelijke risico's kan vergroten van ernstige infecties, sepsis, tuberculose en opportunistische infecties; congestief hartfalen; demyeliniserende aandoeningen en maligniteiten.
- Teken en symptomen van de veiligheidsrisico's en wanneer medische hulp moet worden ingeroepen
- Contactgegevens van de voorschrijver

Het informatiepakket voor de patiënt moet bevatten:

- De bijsluiter

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg adalimumab in 0,4 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijn, sucrose, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 voorgevulde spuit.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bevat latex, lees voor het gebruik de bijsluiter.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/16/1163/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 20 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

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

SOLYMBIC 20 mg injectie
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat 40 mg adalimumab in 0,8 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijn, sucrose, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 voorgevulde spuit.

2 voorgevulde spuiten.

4 voorgevulde spuiten.

6 voorgevulde spuiten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bevat latex, lees voor het gebruik de bijsluiter.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/16/1163/002 1 voorgevulde spuit
EU/1/16/1163/003 2 voorgevulde spuiten
EU/1/16/1163/004 4 voorgevulde spuiten
EU/1/16/1163/005 6 voorgevulde spuiten

13. PARTIJNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg spuit

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC SN NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

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

SOLYMBIC 40 mg injectie
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen
adalimumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 40 mg adalimumab in 0,8 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

IJsazijn, sucrose, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 SureClick voorgevulde pen.

2 SureClick voorgevulde pennen.

4 SureClick voorgevulde pennen.

6 SureClick voorgevulde pennen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bevat latex, lees voor het gebruik de bijsluiter.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Niet schudden.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/16/1163/006 1 voorgevulde pen
EU/1/16/1163/007 2 voorgevulde pennen
EU/1/16/1163/008 4 voorgevulde pennen
EU/1/16/1163/009 6 voorgevulde pennen

13. PARTIJNUMMER

Lot

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

SOLYMBIC 40 mg pen

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC SN NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

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

SOLYMBIC 40 mg injectie
adalimumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,8 ml

6. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

SOLYMBIC 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit SOLYMBIC 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit 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 patiëntenwaarschuwingskaart over SOLYMBIC geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u SOLYMBIC krijgt en tijdens de behandeling met SOLYMBIC. Houd deze patiëntenwaarschuwingskaart bij u.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is SOLYMBIC en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

SOLYMBIC bevat de werkzame stof adalimumab, een middel dat de natuurlijke afweer selectief onderdrukt (immunosuppressivum).

SOLYMBIC is bedoeld voor het behandelen van reumatoïde artritis, enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, juveniele psoriasis (voor patiënten die ofwel tussen de 23 en 28 kg wegen, ofwel meer dan 47 kg), de ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen, colitis ulcerosa en niet-infectieuze uveïtis die de achterkant van het oog treft. Het is een geneesmiddel dat het ontstekingsproces in deze aandoeningen afremt. Het werkzame bestanddeel, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt door gecultiveerde cellen. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden.

Adalimumab bindt zich aan een specifiek eiwit (tumornecrosefactor of TNF α), dat in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, enthesitis-gerelateerde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en niet-infectieuze uveïtis die de achterkant van het oog treft.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van reumatoïde artritis bij volwassenen. Wanneer u matig tot ernstige reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere medicatie ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende reageert op deze geneesmiddelen, krijgt u SOLYMBIC om uw reumatoïde artritis te behandelen.

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

SOLYMBIC vertraagt de door ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten en verbetert het lichamelijk functioneren.

SOLYMBIC wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan SOLYMBIC alleen voorgeschreven worden.

Enthesitis-gerelateerde artritis

Enthesitis-gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat u eerst andere antireumatische medicatie krijgt, zoals methotrexaat. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u SOLYMBIC krijgen om uw enthesitis-gerelateerde artritis te behandelen.

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica zijn ontstekingsziekten van de wervelkolom.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica bij volwassenen. Als u spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen worden behandeld. Wanneer u onvoldoende reageert op deze medicatie, krijgt u SOLYMBIC om de verschijnselen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van arthritis psoriatica bij volwassenen. SOLYMBIC vertraagt de door de aandoening veroorzaakte schade aan kraakbeen en botten van de gewrichten en SOLYMBIC verbetert het lichamelijk functioneren.

Plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen

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. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem wat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. SOLYMBIC wordt ook gebruikt om ernstige plaque psoriasis te behandelen bij kinderen en jongeren die ofwel tussen de 23 en 28 kg wegen, ofwel meer dan 47 kg 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 gevoelige noduli (knobbels) en pijnlijke zwellingen waar pus uit kan komen (abcessen). De gebieden die het vaakst aangetast worden, zijn bepaalde gebieden van de huid, zoals onder de borsten, de oksels, de binnenkant van de dijen, de liezen en de billen. Op de aangedane gebieden kunnen littekens ontstaan.

SOLYMBIC wordt gebruikt om hidradenitis suppurativa te behandelen bij volwassenen. SOLYMBIC kan het aantal bulten en abcessen verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat.

De ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van de ziekte van Crohn bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u SOLYMBIC om de klachten en symptomen van uw ziekte van Crohn te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van colitis ulcerosa bij volwassenen. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u SOLYMBIC om de symptomen van uw ziekte te verminderen.

Niet-infectieuze uveïtis die de achterkant van het oog treft

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog. SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant 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). SOLYMBIC werkt om deze ontsteking te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie, zoals actieve tuberculose (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.

- Als u allergische reacties met symptomen als benauwdheid, kortademigheid, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dan geen SOLYMBIC meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.
- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige of lokale infectie (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van SOLYMBIC. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van SOLYMBIC kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer uw longfunctie verminderd is. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën of andere gelegenheidsinfecties en bloedvergiftiging die in zeldzame gevallen tot de dood zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met SOLYMBIC aanbevelen.
- 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 SOLYMBIC. 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 thorax (borst) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en resultaten moeten op uw patiëntenwaarschuwingskaart over SOLYMBIC worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling, zelfs wanneer u preventief bent behandeld tegen tuberculose. Wanneer u tijdens of na deze therapie symptomen ontwikkelt van tuberculose (aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.
- Informeer uw arts of u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.
- Informeer uw arts of u vroeger terugkerende infecties heeft gehad, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- 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 moet u testen op HBV. SOLYMBIC kan reactivering van HBV veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.
- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u SOLYMBIC gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met SOLYMBIC behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.
- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u SOLYMBIC gebruikt. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met SOLYMBIC aanbevelen.
- Als u een demyeliniserende aandoening zoals multiple sclerose heeft of ontwikkelt, zal uw arts beslissen of u SOLYMBIC 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.
- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de SOLYMBIC-behandeling. Vraag uw arts om advies, voordat u enig vaccin ontvangt. Het wordt

aanbevolen dat kinderen indien mogelijk alle vaccinaties krijgen die ze volgens de geldende richtlijnen met betrekking tot vaccinaties zouden moeten krijgen, voordat gestart wordt met de SOLYMBIC-behandeling. Wanneer u met SOLYMBIC werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis die u tijdens uw zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een 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 SOLYMBIC heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

- Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met SOLYMBIC 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 er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. 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. Uw arts kan besluiten de behandeling te stoppen.
- 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 (een soort kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (een soort kanker die het bloed en beenmerg aantast) te krijgen. Als u SOLYMBIC gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ernstig type lymfoom opgetreden bij enkele 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 SOLYMBIC gebruikt. Tevens kunnen gevallen van niet-melanoom huidkanker voorkomen 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.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex), dat allergische reacties zou kunnen veroorzaken.

Om de traceerbaarheid van dit geneesmiddel te verbeteren moet uw dokter of apotheker de merknaam en het partijnummer van het product dat u heeft gekregen noteren in uw patiëntendossier. U zou deze gegevens ook kunnen noteren, voor het geval dat hiernaar gevraagd zou worden in de toekomst.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Vaccinaties: indien mogelijk zou uw kind alle vaccinaties gekregen moeten hebben voordat gestart wordt met de SOLYMBIC-behandeling.
- Gebruik de 20 mg of 40 mg voorgevulde spuit niet als andere doses dan 20 mg of 40 mg aanbevolen zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast SOLYMBIC nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Gebruik SOLYMBIC niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra of abatacept bevatten. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van SOLYMBIC bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, daarom wordt het gebruik van SOLYMBIC bij zwangere vrouwen afgeraden. Wanneer u SOLYMBIC gebruikt, zal u worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen. U moet een goed voorbehoedsmiddel gebruiken tot minimaal 5 maanden na de laatste SOLYMBIC-behandeling. Neem contact op met uw arts wanneer u zwanger wordt.

Het is niet bekend of SOLYMBIC in de moedermelk terechtkomt.

Wanneer u borstvoeding geeft, zal u de borstvoeding moeten staken tot minstens 5 maanden na de laatste behandeling met SOLYMBIC. Wanneer u tijdens uw zwangerschap SOLYMBIC gebruikte, kan uw baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt van uw gebruik van SOLYMBIC tijdens uw zwangerschap voordat uw baby een vaccin krijgt toegediend (voor meer informatie: zie rubriek over vaccinatie).

Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

SOLYMBIC kan een beperkte invloed 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 SOLYMBIC.

SOLYMBIC bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis van 0,8 ml en is dus in wezen natriumvrij.

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.

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

SOLYMBIC wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik). De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica en voor patiënten met arthritis psoriatica is één injectie van 40 mg één keer in de twee weken.

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

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw SOLYMBIC-behandeling, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg voor te schrijven.

Kinderen met enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosering SOLYMBIC voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis van 6 tot en met 17 jaar hangt af van de lengte en het gewicht van het kind. De arts van uw kind zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken.

Volwassenen met psoriasis

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met psoriasis bestaat uit een startdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosering. U zult moeten doorgaan met de SOLYMBIC-injecties zolang het is aangegeven door uw arts. Afhankelijk van uw respons, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week.

Kinderen of jongeren tot 18 jaar met plaque psoriasis

De aanbevolen dosering SOLYMBIC voor patiënten van 4 tot en met 17 jaar met plaque psoriasis hangt af van het gewicht van uw kind. SOLYMBIC mag alleen gebruikt worden bij patiënten die of tussen 23 en 28 kg, of 47 kg of meer wegen. De arts van uw kind zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken.

Volwassenen met hidradenitis suppurativa

Het gebruikelijke doseringsschema voor hidradenitis suppurativa is een startdosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg in één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op dezelfde dag) twee weken later. Na nog twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosis van 40 mg per week. Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Volwassenen met de ziekte van Crohn

Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is aanvankelijk 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf twee weken daarna. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts u een initiële dosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag voor twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken voorschrijven. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week.

Kinderen of jongeren met de ziekte van Crohn

Kinderen of jongeren die minder dan 40 kg wegen:

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven (als twee injecties van 40 mg op 1 dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg per week.

Kinderen of jongeren die 40 kg of meer wegen:

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 80 mg, gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier injecties van 40 mg op 1 dag of als twee injecties van 40 mg per dag op 2 opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 40 mg eenmaal per twee weken. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week.

Volwassenen met colitis ulcerosa

De gebruikelijke dosering SOLYMBIC voor volwassenen met colitis ulcerosa is aanvankelijk 160 mg (de dosis kan worden gegeven als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg per week.

Volwassenen met niet-infectieuze uveïtis

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

In niet-infectieuze uveïtis kan het gebruik van corticosteroïden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden voortgezet worden naast het gebruik van SOLYMBIC. SOLYMBIC kan ook alleen worden gebruikt.

Hoe en waar dient u dit middel toe?

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u SOLYMBIC 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 hem of haar dat u te veel heeft gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie SOLYMBIC 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 SOLYMBIC moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren wanneer gestopt wordt.

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 licht tot matig in ernst. Sommige bijwerkingen kunnen echter

ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste injectie met SOLYMBIC.

Waarschuw meteen uw arts wanneer u één van de volgende symptomen bemerkt:

- 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.

Waarschuw uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende symptomen bemerkt:

- Tekenen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren;
- Verzwakt of moe voelen;
- Hoesten;
- Tintelingen;
- Gevoelloosheid;
- Dubbel zien;
- 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 voorkomende bijwerkingen (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 voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij maximaal 1 van de 10 mensen):

- ernstige infecties (waaronder bloedvergiftiging en influenza);
- 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;
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- bloeduitstorting;
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- jeuk;
- jeukende huidaitslag;
- 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;
- oedeem (vochtophoping);
- koorts;
- vermindering van het aantal bloedplaatjes wat het risico op bloedingen of blauwe plekken vergroot;
- vertraagd herstel.

Soms voorkomende bijwerkingen (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;
- neuropathie (zenuwaandoening);
- beroerte;
- dubbel zien;
- 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 dichtslippen 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 erythematosus (met ontstekingen van huid, hart, longen, gewrichten en andere orgaansystemen);
- onderbrekingen van de slaap;
- impotentie;
- ontstekingen.

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

- leukemie (kanker die het bloed en beenmerg aantast);
- ernstige allergische reactie met shock;
- multipale sclerose;
- zenuwstoornissen (zoals oogzenuwontsteking en Guillain-Barré-syndroom dat spierzwakte, abnormaal gevoel, tintelingen in de armen en het bovenlichaam kan veroorzaken);
- hartstilstand;
- longfibrose (vorming van littekenweefsel in de long);
- darmperforatie;
- hepatitis;
- 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.

Onbekende 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);
- leverfalen;
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte).

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

Zeër vaak voorkomende bijwerkingen (kan voorkomen bij meer dan 1 van de 10 mensen):

- verlaagd aantal witte bloedcellen;
- verlaagd aantal rode bloedcellen;
- verhoogd aantal vetten in het bloed;
- verhoogde leverenzymwaarden.

Vaak voorkomende bijwerkingen (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;
- hoog bloedsuiker;
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase;
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed.

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

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

- leverfalen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de verpakking 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.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Een SOLYMBIC voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 14 dagen. De voorgevulde spuit moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 14 dagen wordt gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts of apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is adalimumab. Elke voorgevulde spuit bevat 20 mg adalimumab in 0,4 ml oplossing of 40 mg adalimumab in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn ijsazijn, sucrose, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

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

SOLYMBIC is een heldere en kleurloze tot gelige oplossing.

Elke verpakking bevat 1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik van 20 mg (met een gele zuiger).
Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik van 40 mg (met een blauwe zuiger).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ierland

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

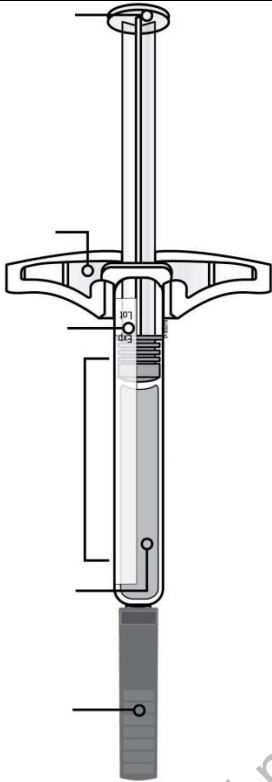
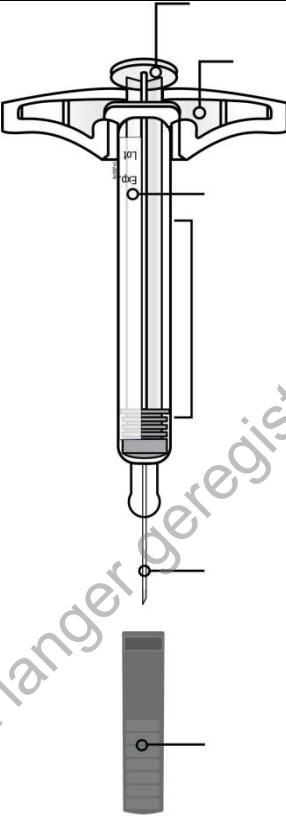
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

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>.

Instructies voor gebruik:
 SOLYMBIC voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
 Subcutaan gebruik

Overzicht van de onderdelen	
Voor gebruik	Na gebruik
Zuiger Vingergreep Etiket en vervaldatum Cilinder van de spuit Geneesmiddel Naaldbeschermer erop 	Ingedrukte zuiger Vingergreep Etiket en vervaldatum Cilinder van de gebruikte spuit Gebruikte naald Naaldbeschermer eraf 
Belangrijk: De naald zit in de naaldbeschermer	

Belangrijk

Lees deze belangrijke informatie vóór u een SOLYMBIC voorgevulde spuit gebruikt:

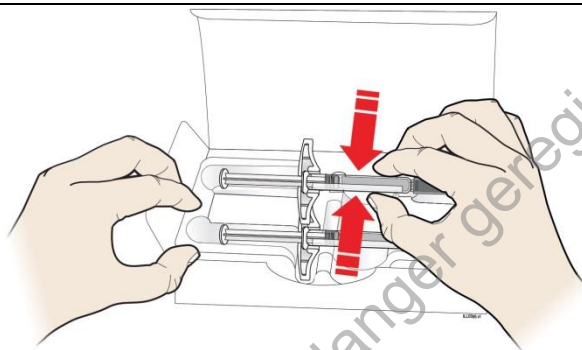
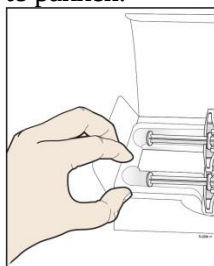
Uw SOLYMBIC voorgevulde spuit gebruiken

- Het is belangrijk dat u uzelf pas gaat injecteren nadat u van uw zorgverlener heeft geleerd hoe u dat moet doen.
- Gebruik de SOLYMBIC voorgevulde spuit **niet** als hij op een hard oppervlak is gevallen. Een onderdeel van de SOLYMBIC voorgevulde spuit kan gebroken zijn, zelfs als u de breuk niet kunt zien. Gebruik een nieuwe SOLYMBIC voorgevulde spuit.
- De naaldbeschermer van de SOLYMBIC voorgevulde spuit is gemaakt van droog natuurlijk rubber, dat latex bevat. Vertel het uw zorgverlener als u allergisch bent voor latex.

Stap 1: Voorbereiding

A. Haal het benodigde aantal SOLYMBIC voorgevulde spuiten uit de verpakking.

Pak de cilinder van de spuit vast om de spuit uit het bakje te pakken.



Pak hier vast

Stabiliseer het bakje door uw vinger of duim op de rand van de tray te plaatsen terwijl u de spuit eruit pakt.

Zet de oorspronkelijke verpakking met ongebruikte spuiten terug in de koelkast.

Uit veiligheidsoverwegingen:

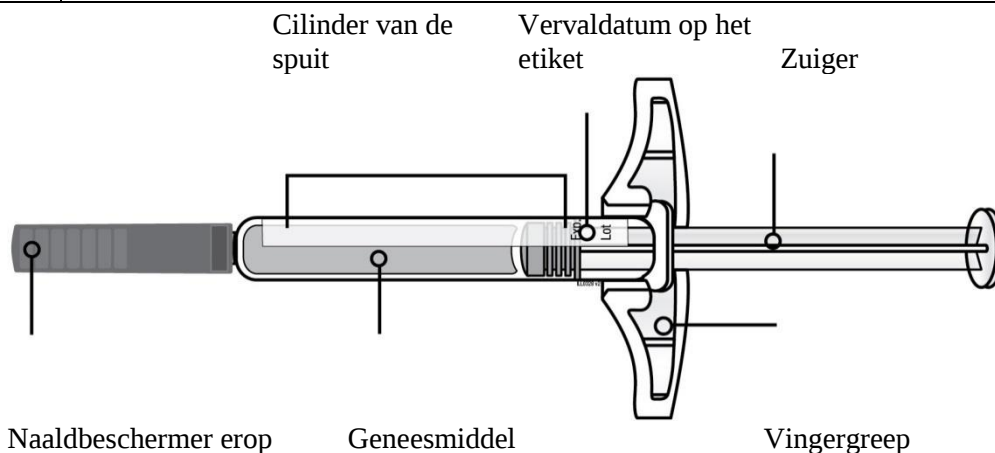
- **Pak niet vast** aan de zuiger.
- **Pak niet vast** aan de naaldbeschermer.
- Verwijder de naaldbeschermer **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.
- Verwijder de vingergreep **niet**. Dit is een onderdeel van de spuit.

Laat de spuit gedurende **15 tot 30** minuten op kamertemperatuur komen vóór u een injectie toedient, opdat de injectie comfortabeler zal zijn.

- Leg de spuit **niet** terug in de koelkast als hij op kamertemperatuur is gekomen.
- Probeer de voorgevulde spuit **niet** op te warmen met een warmtebron als warm water of in de magnetron.
- Stel de spuit **niet** bloot aan direct zonlicht.
- Schud de spuit **niet**.

Belangrijk: Houd de voorgevulde spuit altijd vast aan de cilinder van de spuit.

B. Inspecteer de SOLYMBIC voorgevulde spuit.



Houd de spuit altijd vast aan de cilinder van de spuit.

Controleer of het geneesmiddel in de spuit helder en kleurloos tot gelig van kleur is.

- **Gebruik de spuit niet als:**
 - Het geneesmiddel troebel of verkleurd is of als het vlokken of deeltjes bevat.
 - Enig onderdeel er beschadigd of gebroken uitziet.
 - De naaldbeschermer ontbreekt of niet goed vast zit.
 - De vervaldatum op het etiket is verstreken.

In al deze gevallen, gebruik een nieuwe spuit.

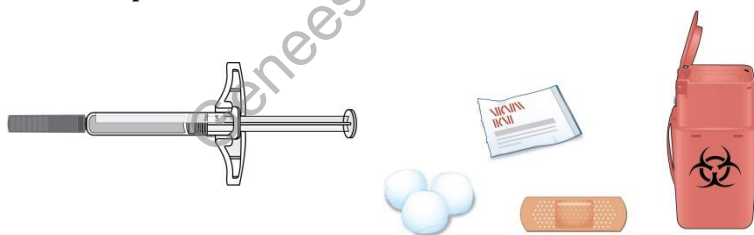
C. Zorg dat u alle materialen voor de injectie(s) bij de hand heeft.

Was uw handen goed met water en zeep.

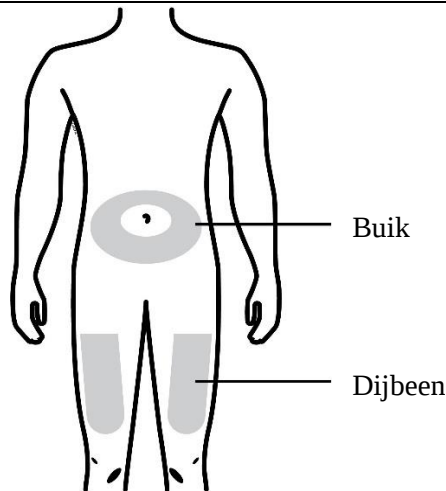
Leg op een schoon, goed verlicht oppervlak een nieuwe voorgevulde spuit klaar.

U heeft ook deze aanvullende dingen nodig, die niet inbegrepen zijn in de verpakking:

- Alcoholdoekjes
- Wattenbolletje of gaasje
- Pleister
- Scherpafvalcontainer



D. | Prepareer en reinig uw injectieplaats(en).



U kunt gebruiken:

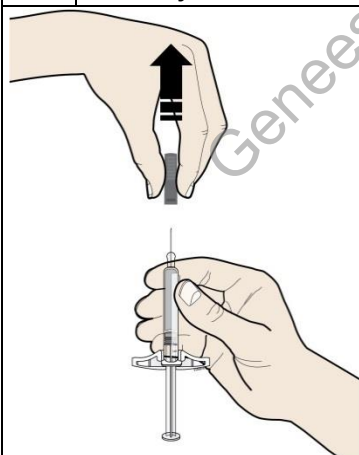
- Uw dijbeen
- Uw buik, met uitzondering van een gebied van 5 centimeter rondom de navel

Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen.

- Raak dit deel van de huid **niet** meer aan voor u gaat injecteren.
- Als u dezelfde injectieplaats wilt gebruiken, controleer dan dat u niet op precies dezelfde plek injecteert als bij de vorige injectie.
 - **Injecteer niet** op plaatsen waar de huid gevoelig, blauw, rood of hard is. De injectie niet toedienen in gebieden met littekenweefsel of zwangerschapsstrepen (striae).
- Als u psoriasis heeft, dan moet u vermijden om direct te injecteren in verheven, dikke, rode of schilferige plekken van uw huid.

Stap 2: Voorbereiding

E. | Trek voorzichtig de naaldbeschermer recht van de naald en weg van uw lichaam als u klaar bent om te injecteren.

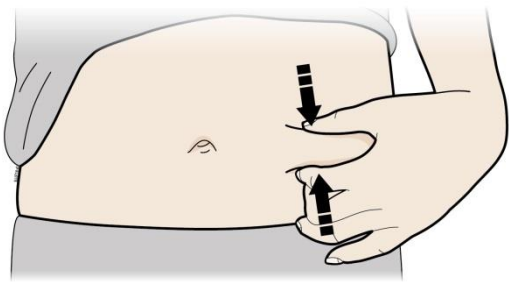


Een druppel vloeistof aan het uiteinde van de naald is normaal.

- Buig of draai de naaldbeschermer **niet**.
- Doe de naaldbeschermer **niet** terug op de spuit.
- Verwijder de naaldbeschermer **niet** van de voorgevulde spuit voordat u klaar bent om te injecteren.

Belangrijk: Werp de naaldbeschermer onmiddellijk in de scherpafvalcontainer.

- F.** Knijp de injectieplaats samen om een stevig oppervlak te krijgen.

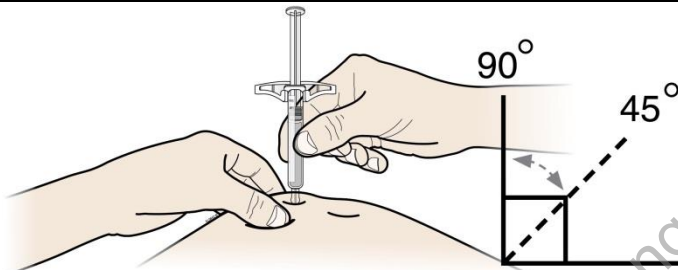


Knijp de huid stevig tussen duim en vingers samen zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.

Important: Het is belangrijk tijdens de injectie de huid samengeknepen te houden.

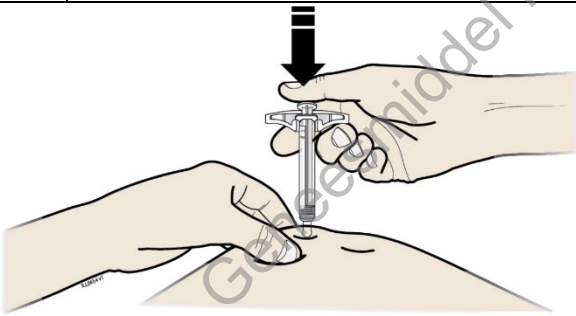
Stap 3: De injectie

- G.** Houd de huid samengeknepen. Steek de naald in de huid in een hoek van 45 tot 90 graden.

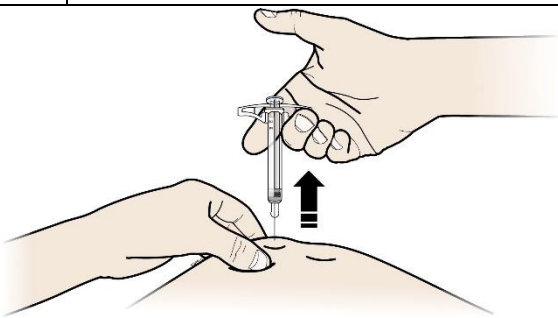


Plaats uw vinger **niet** op de zuiger wanneer u de naald inbrengt.

- H.** Duw de zuigerstang langzaam en met een constante druk helemaal in tot de injectiespuit leeg is.



- I.** Wanneer u klaar bent, laat u de zuiger met uw duim los en trekt u de injectiespuit voorzichtig uit de huid.



Stap 4: Afronding

J. Gooi de gebruikte spuit en de naaldbeschermer weg.



- Gebruik de gebruikte injectiespuit **niet** opnieuw.
- Als er geneesmiddel in de spuit achtergebleven is, mag dat **niet** meer worden gebruikt.
- Gooi de SOLYMBIC-spuit in een scherpafvalcontainer onmiddellijk na gebruik. Gooi de spuit **niet** in de vuilnisbak.
- Bespreek met uw arts of apotheker hoe u het afval op de juiste wijze moet afvoeren. Het is mogelijk dat hiervoor lokale richtlijnen zijn.
- U mag de injectiespuit of de scherpafvalcontainer **niet** opnieuw gebruiken of in de vuilnisbak gooien.

Belangrijk: Houd de gebruikte injectiespuit en scherpafvalcontainer buiten het zicht en het bereik van kinderen.

K. Inspecteer de plaats van de injectie.

Als u bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de plaats van de injectie. Wrijf **niet** over de injectieplaats. Breng indien nodig een pleister aan.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

SOLYMBIC 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 patiëntenwaarschuwingskaart over SOLYMBIC geven, deze bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u zich bewust van moet zijn voordat u SOLYMBIC krijgt en tijdens de behandeling met SOLYMBIC. Houd deze patiëntenwaarschuwingskaart bij u.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is SOLYMBIC en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

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

SOLYMBIC bevat de werkzame stof adalimumab, een middel dat de natuurlijke afweer selectief onderdrukt (immunosuppressivum).

SOLYMBIC is bedoeld voor het behandelen van reumatoïde artritis, enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, juveniele psoriasis (voor patiënten die ofwel tussen de 23 en 28 kg wegen, ofwel meer dan 47 kg), de ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen colitis ulcerosa en niet-infectieuze uveïtis die de achterkant van het oog treft. Het is een geneesmiddel dat het ontstekingsproces in deze aandoeningen afremt. Het werkzame bestanddeel, adalimumab, is een humaan monoklonaal antilichaam dat geproduceerd wordt door gecultiveerde cellen. Monoklonale antilichamen zijn eiwitten die andere unieke eiwitten herkennen en zich hieraan binden.

Adalimumab bindt zich aan een specifiek eiwit (tumornecrosefactor of TNF α), dat in verhoogde mate aanwezig is bij ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis, enthesitis-gerelateerde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en niet-infectieuze uveïtis die de achterkant van het oog treft.

Reumatoïde artritis

Reumatoïde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van reumatoïde artritis bij volwassenen. Wanneer u matig tot ernstige reumatoïde artritis heeft, zult u waarschijnlijk eerst andere medicatie ontvangen, zoals bijvoorbeeld methotrexaat. Wanneer u onvoldoende reageert op deze geneesmiddelen, krijgt u SOLYMBIC om uw reumatoïde artritis te behandelen.

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

SOLYMBIC vertraagt de door ziekte veroorzaakte schade aan het kraakbeen en bot van de gewrichten en verbetert het lichamelijk functioneren.

SOLYMBIC wordt over het algemeen samen met methotrexaat gebruikt. Als uw arts besluit dat methotrexaat niet passend is, kan SOLYMBIC alleen voorgeschreven worden.

Enthesitis-gerelateerde artritis

Enthesitis-gerelateerde artritis is een ontstekingsziekte van de gewrichten.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van enthesitis-gerelateerde artritis bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar. Het is mogelijk dat u eerst andere antireumatische medicatie krijgt, zoals methotrexaat. Als u niet goed genoeg reageert op deze geneesmiddelen, zult u SOLYMBIC krijgen om uw enthesitis-gerelateerde artritis te behandelen.

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica

Spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica zijn ontstekingsziekten van de wervelkolom.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica bij volwassenen. Als u spondylitis ankylopoetica of axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica heeft, zult u eerst met andere geneesmiddelen worden behandeld. Wanneer u onvoldoende reageert op deze medicatie, krijgt u SOLYMBIC om de verschijnselen en symptomen van uw ziekte te verminderen.

Arthritis psoriatica

Arthritis psoriatica is een ontsteking van de gewrichten geassocieerd met psoriasis.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van arthritis psoriatica bij volwassenen. SOLYMBIC vertraagt de door de aandoening veroorzaakte schade aan kraakbeen en botten van de gewrichten en SOLYMBIC verbetert het lichamelijk functioneren.

Plaque psoriasis bij volwassenen en kinderen

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. Psoriasis wordt verondersteld te worden veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem wat leidt tot een verhoogde productie van huidcellen.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van matige tot ernstige plaque psoriasis bij volwassenen. SOLYMBIC wordt ook gebruikt om ernstige plaque psoriasis te behandelen bij kinderen en jongeren die ofwel tussen de 23 en 28 kg wegen, ofwel meer dan 47 kg 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 gevoelige noduli (knobbels) en pijnlijke zwellingen waar pus uit kan komen (abcessen). De gebieden die het vaakst aangetast worden, zijn bepaalde gebieden van de huid, zoals onder de borsten, de oksels, de binnenkant van de dijen, de liezen en de billen. Op de aangedane gebieden kunnen littekens ontstaan.

SOLYMBIC wordt gebruikt om hidradenitis suppurativa te behandelen bij volwassenen. SOLYMBIC kan het aantal bulten en abcessen verminderen en ook de pijn die vaak met de aandoening gepaard gaat.

De ziekte van Crohn bij volwassenen en kinderen

De ziekte van Crohn is een ontstekingsziekte van het spijsverteringskanaal.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van de ziekte van Crohn bij volwassenen en bij kinderen van 6 tot en met 17 jaar. Als u de ziekte van Crohn heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u SOLYMBIC om de klachten en symptomen van uw ziekte van Crohn te verminderen.

Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darm.

SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van colitis ulcerosa bij volwassenen. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet goed genoeg reageert op die geneesmiddelen, krijgt u SOLYMBIC om de symptomen van uw ziekte te verminderen.

Niet-infectieuze uveïtis die de achterkant van het oog treft

Niet-infectieuze uveïtis is een ontstekingsziekte die effect heeft op bepaalde delen van het oog. SOLYMBIC wordt gebruikt voor het behandelen van volwassenen met niet-infectieuze uveïtis die een ontsteking hebben die de achterkant 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). SOLYMBIC werkt om deze ontsteking te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige infectie, zoals actieve tuberculose (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.

- Als u allergische reacties met symptomen als benauwdheid, kortademigheid, duizeligheid, zwelling of uitslag krijgt, injecteer dan geen SOLYMBIC meer, maar neem direct contact op met uw arts aangezien, in zeldzame gevallen, deze reacties levensbedreigend kunnen zijn.
- Als u een infectie heeft, zoals een langdurige of lokale infectie (bijvoorbeeld een open been), neem dan altijd contact op met uw arts voor u start met het gebruik van SOLYMBIC. Neem bij twijfel contact op met uw arts.
- Door het gebruik van SOLYMBIC kunt u makkelijker infecties oplopen. Dit risico kan groter zijn wanneer uw longfunctie verminderd is. Deze infecties kunnen ernstig zijn. Voorbeelden van dergelijke infecties zijn tuberculose, infecties veroorzaakt door virussen, schimmels, parasieten of bacteriën of andere gelegenheidsinfecties en bloedvergiftiging die in zeldzame gevallen tot de dood zouden kunnen leiden. Het is daarom belangrijk om uw arts symptomen als koorts, wondjes, moeheid en gebitsproblemen door te geven. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met SOLYMBIC aanbevelen.
- 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 SOLYMBIC. 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 thorax (borst) zal worden gemaakt en een tuberculine test zal worden uitgevoerd). De wijze waarop deze tests zijn uitgevoerd en resultaten moeten op uw patiëntenwaarschuwingskaart over SOLYMBIC worden aangegeven. Het is heel belangrijk dat u uw arts vertelt of u ooit tuberculose heeft gehad, of wanneer u in het verleden in contact bent geweest met iemand die tuberculose had. Het kan zijn dat tuberculose zich ontwikkelt tijdens de behandeling, zelfs wanneer u preventief bent behandeld tegen tuberculose. Wanneer u tijdens of na deze therapie symptomen ontwikkelt van tuberculose (aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, lusteloosheid, lichte koorts), of een andere infectie zich openbaart, waarschuw dan meteen uw arts.
- Informeer uw arts of u verblijft of reist in gebieden waar schimmelinfecties zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose vaker voorkomen.
- Informeer uw arts of u vroeger terugkerende infecties heeft gehad, of andere aandoeningen die het risico op infecties zouden kunnen verhogen.
- 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 moet u testen op HBV. SOLYMBIC kan reactivering van HBV veroorzaken bij mensen die drager zijn van dit virus. In sommige zeldzame gevallen, vooral als u andere geneesmiddelen gebruikt die het immuunsysteem onderdrukken, kan reactivering van HBV levensbedreigend zijn.
- Als u ouder dan 65 jaar bent, kunt u vatbaarder zijn voor infecties terwijl u SOLYMBIC gebruikt. U en uw arts moeten extra letten op verschijnselen van een infectie terwijl u met SOLYMBIC behandeld wordt. Het is belangrijk om uw arts in te lichten als u verschijnselen van een infectie krijgt zoals koorts, wondjes, moeheid of gebitsproblemen.
- Als u chirurgische of tandheelkundige ingrepen moet ondergaan, geef dan bij uw arts aan dat u SOLYMBIC gebruikt. Mogelijk zal uw arts tijdelijke stopzetting van de behandeling met SOLYMBIC aanbevelen.
- Als u een demyeliniserende aandoening zoals multiple sclerose heeft of ontwikkelt, zal uw arts beslissen of u SOLYMBIC 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.
- Bepaalde vaccinaties kunnen infecties veroorzaken en mogen niet gegeven worden tijdens de SOLYMBIC-behandeling. Vraag uw arts om advies, voordat u enig vaccin ontvangt. Het wordt

aanbevolen dat kinderen indien mogelijk alle vaccinaties krijgen die ze volgens de geldende richtlijnen met betrekking tot vaccinaties zouden moeten krijgen, voordat gestart wordt met de SOLYMBIC-behandeling. Wanneer u met SOLYMBIC werd behandeld tijdens uw zwangerschap, kan uw kind tot ongeveer vijf maanden na de laatste dosis die u tijdens uw zwangerschap toegediend heeft gekregen een verhoogd risico hebben om een 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 SOLYMBIC heeft gebruikt, zodat zij kunnen beslissen wanneer uw kind een vaccin zou moeten krijgen.

- Als u lijdt aan licht hartfalen en u wordt behandeld met SOLYMBIC 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 er nieuwe symptomen van hartfalen ontstaan of als bestaande symptomen verergeren (zoals kortademigheid of gezwollen voeten) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.
- Bij sommige patiënten kan het gebeuren dat het lichaam onvoldoende bloedcellen aanmaakt die het lichaam helpen om infecties te bestrijden of helpen om een bloeding snel tot staan te brengen. 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. Uw arts kan besluiten de behandeling te stoppen.
- 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 (een bepaalde soort kanker die het lymfesysteem aantast) en leukemie (een bepaalde soort kanker die het bloed en beenmerg aantast) te krijgen. Als u SOLYMBIC gebruikt, kan het risico op het krijgen van een lymfoom, leukemie of een andere vorm van kanker toenemen. In zeldzame gevallen is een ernstig type lymfoom opgetreden bij enkele 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 SOLYMBIC gebruikt. Tevens kunnen gevallen van niet-melanoom huidkanker voorkomen 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.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen is gemaakt van droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex), dat allergische reacties zou kunnen veroorzaken.

Om de traceerbaarheid van dit geneesmiddel te verbeteren moet uw dokter of apotheker de merknaam en het partijnummer van het product dat u heeft gekregen noteren in uw patiëntendossier. U zou deze gegevens ook kunnen noteren, voor het geval dat hiernaar gevraagd zou worden in de toekomst.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Vaccinaties: indien mogelijk zou uw kind alle vaccinaties gekregen moeten hebben voordat gestart wordt met de SOLYMBIC-behandeling.
- Gebruik niet de 40 mg voorgevulde pen als andere doses dan 40 mg aanbevolen zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast SOLYMBIC nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

Gebruik SOLYMBIC niet samen met geneesmiddelen die het werkzame bestanddeel anakinra of abatacept bevatten. Neem bij vragen contact op met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

De effecten van SOLYMBIC bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, daarom wordt het gebruik van SOLYMBIC bij zwangere vrouwen afgeraden. Wanneer u SOLYMBIC gebruikt, zal u worden geadviseerd zwangerschap te voorkomen. U moet een goed voorbehoedsmiddel gebruiken tot minimaal 5 maanden na de laatste SOLYMBIC-behandeling. Neem contact op met uw arts wanneer u zwanger wordt.

Het is niet bekend of SOLYMBIC in de moedermelk terechtkomt.

Wanneer u borstvoeding geeft, zal u de borstvoeding moeten staken tot minstens 5 maanden na de laatste behandeling met SOLYMBIC. Wanneer u tijdens uw zwangerschap SOLYMBIC gebruikte, kan uw baby een verhoogd risico hebben om een infectie te krijgen. Het is belangrijk dat u de artsen van uw baby en ander medisch personeel op de hoogte stelt van uw gebruik van SOLYMBIC tijdens uw zwangerschap voordat uw baby een vaccin krijgt toegediend (voor meer informatie: zie rubriek over vaccinatie).

Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

SOLYMBIC kan een beperkte invloed 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 SOLYMBIC.

SOLYMBIC bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis van 0,8 ml en is dus in wezen natriumvrij.

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.

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

SOLYMBIC wordt onder de huid geïnjecteerd (subcutaan gebruik). De gebruikelijke dosering voor volwassenen met reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van spondylitis ankylopoetica en voor patiënten met arthritis psoriatica is één injectie van 40 mg één keer in de twee weken.

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

Als u reumatoïde artritis heeft en geen methotrexaat ontvangt tijdens uw SOLYMBIC-behandeling, kan uw arts beslissen om eenmaal per week 40 mg voor te schrijven.

Kinderen met enthesitis-gerelateerde artritis

De aanbevolen dosering SOLYMBIC voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis van 6 tot en met 17 jaar hangt af van de lengte en het gewicht van het kind. De arts van uw kind zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken.

Volwassenen met psoriasis

De gebruikelijke dosering voor volwassenen met psoriasis bestaat uit een startdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de startdosering. U zult moeten doorgaan met de SOLYMBIC-injecties zolang het is aangegeven door uw arts. Afhankelijk van uw respons, kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week.

Kinderen of jongeren tot 18 jaar met plaque psoriasis

De aanbevolen dosering SOLYMBIC voor patiënten van 4 tot en met 17 jaar met plaque psoriasis hangt af van het gewicht van uw kind. SOLYMBIC mag alleen gebruikt worden bij patiënten die of tussen 23 en 28 kg, of 47 kg of meer wegen. De arts van uw kind zal u vertellen wat de juiste dosis is om te gebruiken.

Volwassenen met hidradenitis suppurativa

Het gebruikelijke doseringsschema voor hidradenitis suppurativa is een startdosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg in één dag of twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door een dosis van 80 mg (als twee injecties van 40 mg op dezelfde dag) twee weken later. Na nog twee weken wordt de behandeling voortgezet met een dosis van 40 mg per week. Het wordt aanbevolen om dagelijks een antiseptisch middel te gebruiken op de getroffen gebieden.

Volwassenen met de ziekte van Crohn

Het gebruikelijke doseringsschema voor de ziekte van Crohn is aanvankelijk 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf twee weken daarna. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts u een initiële dosis van 160 mg (als vier injecties van 40 mg op één dag of twee injecties van 40 mg per dag voor twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken voorschrijven. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week.

Kinderen of jongeren met de ziekte van Crohn

Kinderen of jongeren die minder dan 40 kg wegen:

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 40 mg, gevolgd door 20 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 80 mg voorschrijven (als twee injecties van 40 mg op 1 dag), gevolgd door 40 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per twee weken. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 20 mg per week.

Gebruik de 40 mg voorgevulde pen niet voor de 20 mg dosis bij kinderen of jongeren met de ziekte van Crohn die minder dan 40 kg wegen. De 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit kan worden gebruikt voor de 20 mg dosis.

Kinderen of jongeren die 40 kg of meer wegen:

Het gebruikelijke doseringsschema is aanvankelijk 80 mg, gevolgd door 40 mg twee weken later. Als een snellere respons nodig is, kan uw arts een startdosis van 160 mg voorschrijven (als vier injecties van 40 mg op 1 dag of als twee injecties van 40 mg per dag op 2 opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later.

Vervolgens is de gebruikelijke dosis 40 mg eenmaal per twee weken. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de doseringsfrequentie verhogen naar 40 mg per week.

Volwassenen met colitis ulcerosa

De gebruikelijke dosering SOLYMBIC voor volwassenen met colitis ulcerosa is aanvankelijk 160 mg (de dosis kan worden gegeven als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later en daarna 40 mg eenmaal per twee weken. Afhankelijk van uw respons kan uw arts de dosering verhogen naar 40 mg per week.

Volwassenen met niet-infectieuze uveïtis

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

In niet-infectieuze uveïtis kan het gebruik van corticosteroiden of andere geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden voortgezet worden naast het gebruik van SOLYMBIC. SOLYMBIC kan ook alleen worden gebruikt.

Hoe en waar dient u dit middel toe?

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Wanneer u SOLYMBIC 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 hem of haar dat u te veel heeft gebruikt. Houd altijd de buitenverpakking van het geneesmiddel bij de hand, ook al is deze leeg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u uzelf bent vergeten te injecteren, zult u de eerstvolgende injectie SOLYMBIC 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 SOLYMBIC moet worden besproken met uw arts. Uw symptomen kunnen terugkeren wanneer gestopt wordt.

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 licht tot matig in ernst. Sommige bijwerkingen kunnen echter ernstig zijn en behandeling vereisen. Bijwerkingen kunnen optreden tot ten minste 4 maanden na de laatste injectie met SOLYMBIC.

Waarschuw meteen uw arts wanneer u één van de volgende symptomen bemerkt:

- 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.

Waarschuw uw arts zo snel mogelijk wanneer u één van de volgende symptomen bemerkt:

- Tekenen van infectie zoals koorts, zich ziek voelen, wondjes, gebitsproblemen of brandend gevoel bij urineren;
- Verzwakt of moe voelen;
- Hoesten;
- Tintelingen;
- Gevoelloosheid;
- Dubbel zien;
- 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);
- 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;
- gevoel van snelle hartslag;
- hoge bloeddruk;
- blozen;
- bloeduitstorting;
- hoesten;
- astma;
- kortademigheid;
- maag-darmbloeding;
- dyspepsie (spijsverteringsmoeilijkheden, opgeblazen gevoel, brandend maagzuur);
- oprispingen;
- siccasyndroom (waaronder droge ogen en droge mond);
- 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;
- oedeem (vochtophoping);
- 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;
- neuropathie (zenuwaandoening);
- beroerte;
- dubbel zien;

- 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 alveesklier 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 erythematosus (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;
- 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.

Onbekende 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);
- leverfalen;
- verergering van een aandoening genaamd dermatomyositis (zich uitend als huiduitslag samen met spierzwakte).

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;
- verhoogd aantal vetten in het bloed;
- verhoogde leverenzymwaarden.

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;
- hoog bloedsuiker;
- hoge bloedwaarden voor lactaatdehydrogenase;
- aanwezigheid van autoantilichamen in het bloed.

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

- verlaagd aantal witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes.

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

- leverfalen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de verpakking 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.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Een SOLYMBIC voorgevulde pen voor eenmalig gebruik mag bewaard worden bij een temperatuur tot maximaal 25°C gedurende maximaal 14 dagen. De voorgevulde pen moet worden beschermd tegen licht en worden afgevoerd als deze niet binnen de periode van 14 dagen wordt gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts of apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is adalimumab. Elke voorgevulde pen bevat 40 mg adalimumab in 0,8 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn ijsazijn, sucrose, polysorbaat 80, natriumhydroxide en water voor injecties.

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

SOLYMBIC is een heldere en kleurloze tot gelige oplossing.

Elke verpakking bevat 1, 2, 4 of 6 SureClick voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Amgen Technology Ireland UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ierland

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacéutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

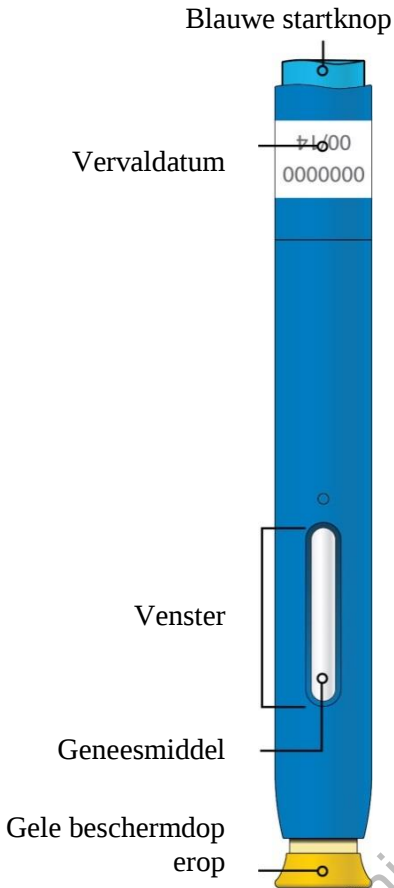
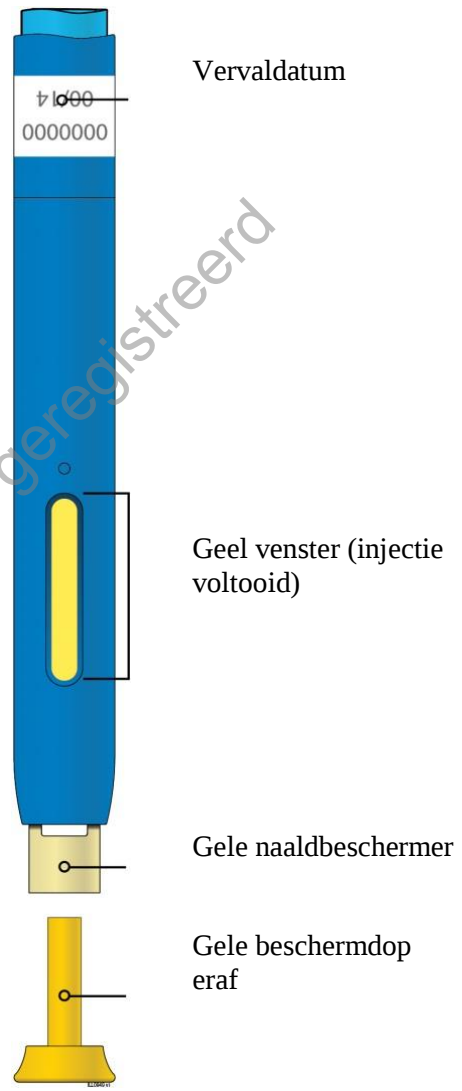
Andere informatiebronnen

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Instructies voor gebruik:
 SOLYMBIC SureClick voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
 Subcutaan gebruik

Overzicht van de onderdelen

Voor gebruik	Na gebruik
Blauwe startknop  Vervaldatum Venster Geneesmiddel Gele beschermde erop	 Vervaldatum Geel venster (injectie voltooid) Gele naaldbeschermer Gele beschermde eraf
Belangrijk: De naald zit in de beschermde	

Belangrijk

Lees deze belangrijke informatie vóór u een SOLYMBIC voorgevulde pen gebruikt:

Uw SOLYMBIC voorgevulde pen gebruiken

- Het is belangrijk dat u uzelf pas gaat injecteren nadat u van uw zorgverlener heeft geleerd hoe u dat moet doen.
- Gebruik een SOLYMBIC voorgevulde pen **niet** als deze op een hard oppervlak is gevallen. Een onderdeel van de SOLYMBIC voorgevulde pen kan gebroken zijn, zelfs als u de breuk niet kunt zien. Gebruik een nieuwe SOLYMBIC voorgevulde pen.
- De naaldbeschermer van de SOLYMBIC voorgevulde pen is gemaakt van droog natuurlijk rubber, dat latex bevat. Vertel het uw zorgverlener als u allergisch bent voor latex.

Stap 1: Voorbereiding

A. Haal één SOLYMBIC voorgevulde pen uit de verpakking.

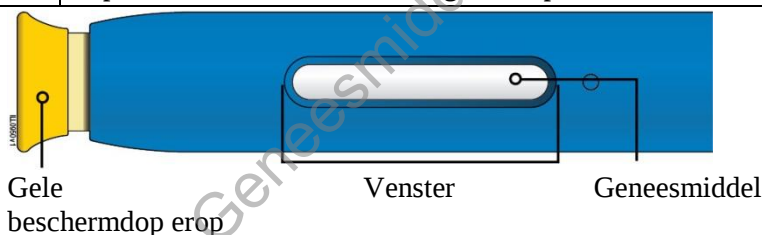
Pak de voorgevulde pen voorzichtig recht uit de doos.

Zet de oorspronkelijke verpakking met ongebruikte voorgevulde pennen terug in de koelkast.

Laat de voorgevulde pen gedurende **15 tot 30** minuten op kamertemperatuur komen vóór u een injectie toedient, opdat de injectie comfortabeler zal zijn.

- Leg de voorgevulde pen **niet** terug in de koelkast als hij op kamertemperatuur is gekomen.
- Probeer de voorgevulde pen **niet** op te warmen met een warmtebron als warm water of in de magnetron.
- Schud de voorgevulde pen **niet**.
- Verwijder de gele beschermdop nog **niet** van de voorgevulde pen.

B. Inspecteer de SOLYMBIC voorgevulde pen.



Controleer of het geneesmiddel in het venster helder en kleurloos tot gelig van kleur is.

- Gebruik de voorgevulde pen **niet** als:
 - Het geneesmiddel troebel of verkleurd is of als het vlokken of deeltjes bevat.
 - Enig onderdeel er beschadigd of gebroken uit ziet.
 - De voorgevulde pen gevallen is op een hard oppervlak.
 - De gele beschermdop ontbreekt of niet goed vast zit.
 - De vervaldatum op het etiket is verstreken.

In al deze gevallen, gebruik een nieuwe voorgevulde pen.

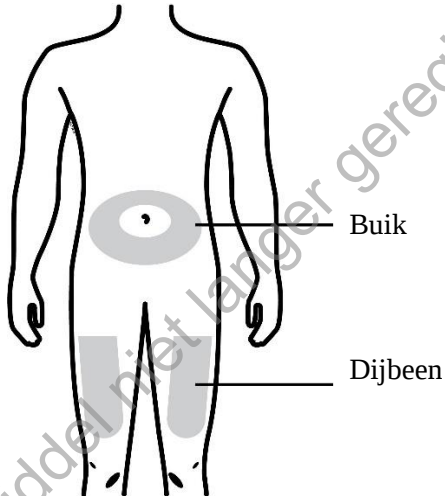
C.	Zorg dat u alle materialen voor de injectie(s) bij de hand heeft.
-----------	---

Was uw handen goed met water en zeep.
Leg op een schoon, goed verlicht oppervlak een nieuwe voorgevulde pen klaar.

U heeft ook deze aanvullende dingen nodig, die niet inbegrepen zijn in de verpakking:

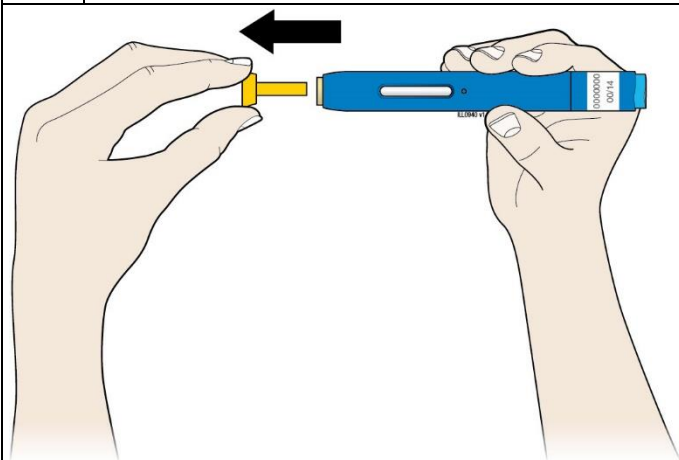
- Alcoholdoekjes
- Wattenbolletje of gaasje
- Pleister
- Scherpafvalcontainer



D.	Prepareer en reinig uw injectieplaats.  U kunt gebruiken: • Uw dijbeen • Uw buik, met uitzondering van een gebied van 5 centimeter rondom de navel Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje. Laat de huid drogen. • Raak dit deel van de huid niet meer aan voor u gaat injecteren. • Als u dezelfde injectieplaats wilt gebruiken, controleer dan dat u niet op precies dezelfde plek injecteert als bij de vorige injectie - Injecteer niet op plaatsen waar de huid gevoelig, blauw, rood of hard is. De injectie niet toedienen in gebieden met littekenweefsel of zwangerschapsstrepen (striae). • Als u psoriasis heeft, dan moet u vermijden om direct te injecteren in verheven, dikke, rode of schilferige plekken van uw huid.
-----------	---

Stap 2: Voorbereiding

E. Trek de gele beschermdop er recht vanaf, wanneer u klaar bent om te injecteren.

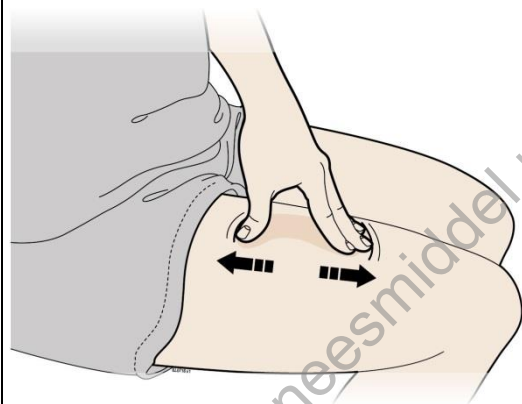


Een druppel vloeistof aan het uiteinde van de naald of de gele naaldbeschermer is normaal.

- U mag de gele beschermdop **niet** draaien of buigen.
- Zet de gele beschermdop **niet** op de voorgevulde pen terug.
- Verwijder de gele beschermdop **niet** van de voorgevulde pen voordat u klaar bent om te injecteren.

F. Trek de injectieplaats strak of knijp deze samen om te zorgen voor een stevig oppervlak.

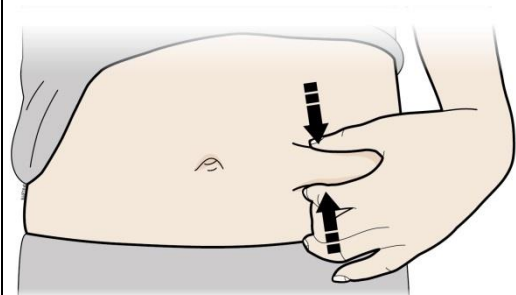
Strak trekken



Trek de huid goed strak door uw duim en vingers in tegengestelde richting te bewegen zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.

OF

Knijpen

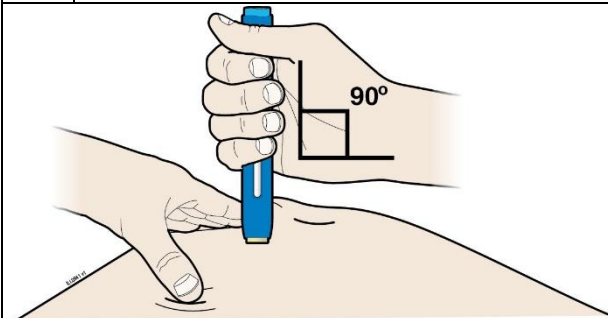


Knijp de huid stevig tussen duim en vingers samen zodat een gebied van ongeveer 5 centimeter breed ontstaat.

Belangrijk: Houd tijdens de injectie de huid strakgetrokken of blijf erin knijpen.

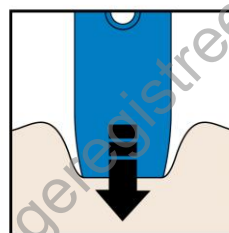
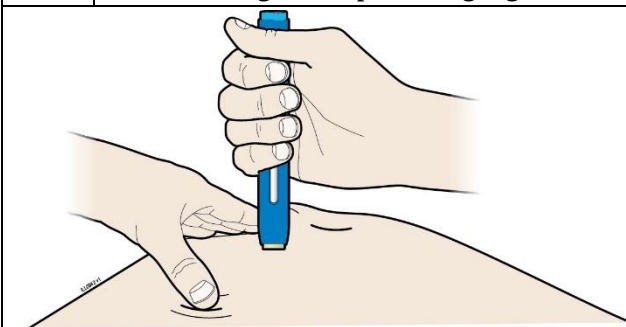
Step 3: De injectie

- G.** Houd de huid strakgetrokken of samengeknepen. Verwijder de gele beschermdop en **plaats** de voorgevulde pen in een hoek van 90 graden (loodrecht) op de huid.



Belangrijk: Raak de blauwe startknop nog niet aan.

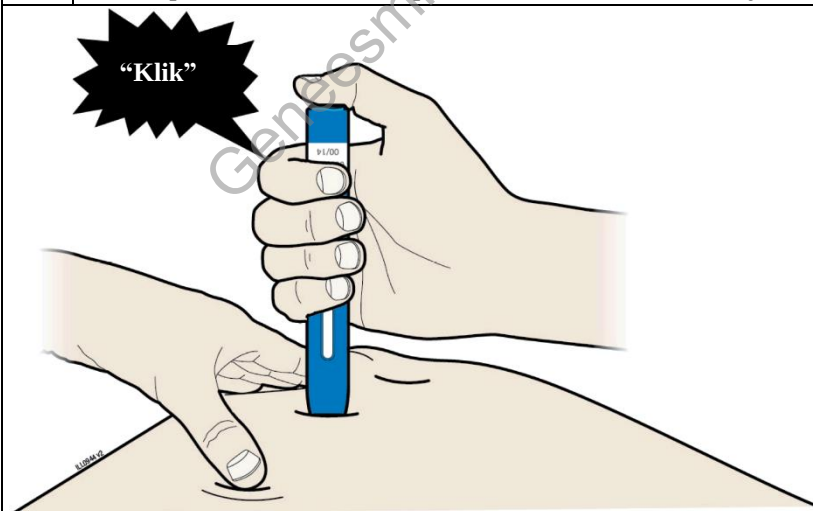
- H.** **Duw** de voorgevulde pen stevig tegen de huid tot hij niet verder kan.



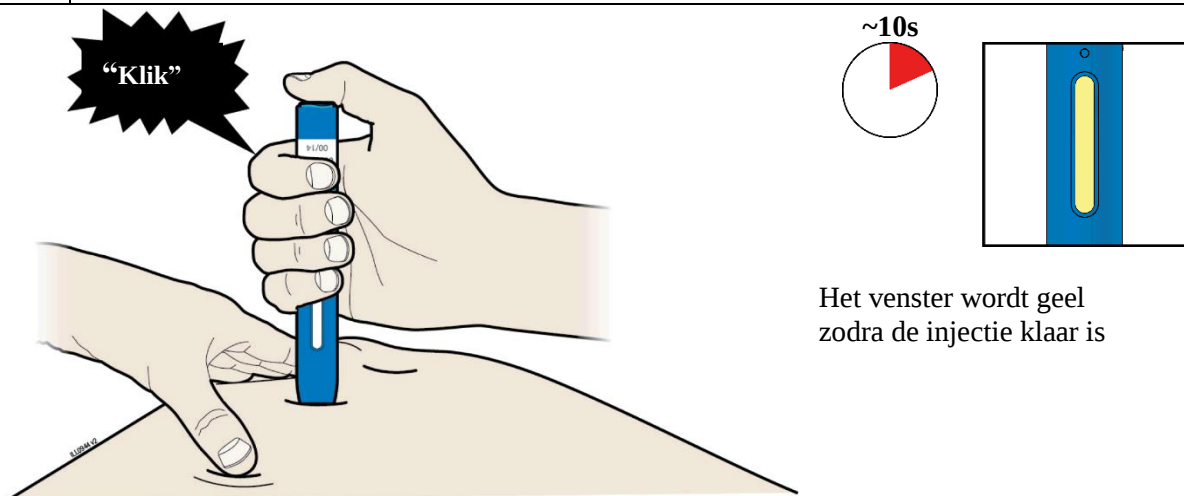
Omlaag drukken

Belangrijk: U moet hem helemaal omlaag drukken, maar raak de blauwe startknop **niet** aan tot u klaar bent om te injecteren.

- I.** **Druk** op de blauwe startknop zodra u klaar bent om te injecteren.

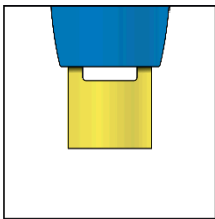


J.	Blijf de pen op de huid drukken . De injectie duurt ongeveer 10 seconden.
-----------	--



Het venster wordt geel zodra de injectie klaar is

NB: zodra u de voorgevulde pen van uw huid haalt, wordt de naald automatisch afgeschermd.



Belangrijk: Als u de voorgevulde pen weghaalt terwijl het venster nog niet geel gekleurd is of als het lijkt alsof het geneesmiddel nog steeds geïnjecteerd wordt, dan betekent dit, dat u niet de volledige dosis heeft gehad. Neem onmiddellijk contact op met uw dokter.

Stap 4: Afronding

K.	Gooi de gebruikte voorgevulde pen en de gele beschermdop weg.
-----------	---



- Gooi de gebruikte voorgevulde pen in een scherpafvalcontainer onmiddellijk na gebruik. Gooi de voorgevulde pen **niet** in de vuilnisbak.
- Bespreek met uw arts of apotheker hoe u het afval op de juiste wijze moet afvoeren. Het is mogelijk dat hiervoor lokale richtlijnen zijn.
- Gebruik de voorgevulde pen **niet** opnieuw.
- U mag de voorgevulde pen of de scherpafvalcontainer **niet** opnieuw gebruiken of in de vuilnisbak gooien.

Belangrijk: Houd de gebruikte pen en scherpafvalcontainer buiten het zicht en het bereik van kinderen.

L.	Inspecteer de plaats van de injectie.
Als u bloed ziet, druk dan een wattenbolletje of gaasje op de plaats van de injectie. Wrijf niet over de injectieplaats. Breng indien nodig een pleister aan.	

Geneesmiddel niet langer geregistreerd