

▼ 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

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AMGEVITA 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.

AMGEVITA 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.

AMGEVITA 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 geproduceerd wordt in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-cellen).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

AMGEVITA 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
AMGEVITA 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
Oplossing voor injectie (injectie).

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

Heldere en kleurloze tot gelige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

AMGEVITA 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.

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

Samenvatting van de Productkenmerken

AMGEVITA 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

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis

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

Enthesitis-gerelateerde artritis

AMGEVITA 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)

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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. AMGEVITA 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

AMGEVITA 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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

De ziekte van Crohn

AMGEVITA 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

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

Colitis ulcerosa

AMGEVITA 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

AMGEVITA 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.

Juvenile uveïtis

AMGEVITA is bestemd voor de behandeling van juvenile chronische niet-infectieuze uveïtis anterior bij patiënten vanaf twee jaar die een ontoereikende respons hebben gehad op conventionele behandeling of deze niet verdragen, of voor wie conventionele behandeling niet geschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis AMGEVITA 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 AMGEVITA.

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

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

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

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

Psoriasis

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

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

Hidradenitis suppurativa

Het aanbevolen AMGEVITA-doseringsschema voor volwassen patiënten met hidradenitis suppurativa (HS) start met 160 mg op dag 1 (dosis kan worden toegediend als vier injecties van 40 mg op één dag of als twee injecties van 40 mg per dag op twee achtereenvolgende dagen), gevolgd door 80 mg twee weken later op dag 15 (dosis wordt toegediend als twee injecties van 40 mg op één dag). Twee weken later (dag 29) wordt de therapie voortgezet met een dosis van 40 mg per week of 80 mg eenmaal per twee weken (toegediend als twee injecties van 40 mg op één dag). Behandelingen met antibiotica mogen indien nodig tijdens de behandeling met AMGEVITA worden voortgezet. Patiënten wordt aangeraden tijdens de behandeling met AMGEVITA 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 AMGEVITA per week of 80 mg eenmaal per twee weken (zie rubriek 5.1).

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Colitis ulcerosa

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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

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

Uveïtis

De aanbevolen dosering AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA.

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

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Juvenile idiopathische artritis

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

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

Tabel 1. AMGEVITA dosis voor patiënten met polyarticulaire juvenile idiopathische artritis

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

Klinische respons wordt meestal binnen 12 weken behandeling bereikt. Voortgezette behandeling dient zorgvuldig te worden heroverwogen bij een patiënt die geen respons ervaart binnen deze periode.

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

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Tabel 2. AMGEVITA Dosis voor Patiënten met Enthesitis-Gerelateerde Artritis

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

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

Juvenile plaque psoriasis

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

Tabel 3. AMGEVITA dosis voor kinderen met plaque psoriasis

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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

Er is geen relevante toepassing van AMGEVITA bij kinderen jonger dan 12 jaar met deze indicatie.

Juveniele ziekte van Crohn

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

Tabel 4. AMGEVITA dosis voor kinderen met de ziekte van Crohn

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2 <p>Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2	20 mg eenmaal per twee weken
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 <p>Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken

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

- < 40 kg: 20 mg elke week
- ≥ 40 kg: 40 mg elke week of 80 mg eenmaal per twee weken

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

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

Juveniele uveïtis

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

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

Tabel 5. AMGEVITA dosis voor kinderen met uveïtis

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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

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

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

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.

Wijze van toediening

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

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

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam 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 AMGEVITA. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

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

Samenvatting van de Productkenmerken

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met AMGEVITA, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA-patiëntenkaart 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 AMGEVITA-behandeling niet worden geïnitieerd (zie rubriek 4.3).

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van AMGEVITA 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 AMGEVITA-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

Samenvatting van de Productkenmerken

van AMGEVITA onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Droog natuurlijk rubber

De naaldbeschermer van de voorgevulde 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/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 AMGEVITA moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met AMGEVITA 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 AMGEVITA 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 AMGEVITA 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

Samenvatting van de Productkenmerken

in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD-patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

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

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn gemeld in samenhang met adalimumab. Patiënten die AMGEVITA gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloedstasis (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van AMGEVITA 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 AMGEVITA alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen.

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

Auto-immuunprocessen

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

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

Dunne darmobstructie

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Zie Vaccinaties hierboven.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit product bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 0,8 ml, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

Prospectief verzamelde gegevens van een groot aantal (ongeveer 2100) aan adalimumab blootgestelde zwangerschappen die leidden tot een levende geboorte met bekende uitkomsten, waaronder meer dan 1500 die in het eerste trimester waren blootgesteld, wijzen niet op een toename van het aantal misvormingen bij de pasgeborene.

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

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

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

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

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit de gepubliceerde literatuur wijzen erop dat adalimumab in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden: de concentratie adalimumab in moedermelk is 0,1% tot 1% van de serumconcentratie van de moeder. Oraal toegediende immunoglobuline G-eiwitten ondergaan intestinale proteolyse en hebben een beperkte biologische beschikbaarheid. Er worden geen

Samenvatting van de Productkenmerken

effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. AMGEVITA kan dan ook tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

AMGEVITA 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 AMGEVITA (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 AMGEVITA hebben een effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden.

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

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

Pediatrische patiënten

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De vermelde lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en op postmarketingervaring en is weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie hieronder in tabel 6

Samenvatting van de Productkenmerken

zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De hoogste frequentie die werd waargenomen bij de verschillende indicaties is opgenomen. Een asterisk (*) in de 'Systeem/orgaanklasse'-kolom betekent dat aanvullende informatie elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 gevonden kan worden.

Tabel 6. Bijwerkingen

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

Samenvatting van de Productkenmerken

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose ¹⁾ , vasculitis
	zelden	anafylaxie ¹⁾
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratie
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie
	soms	cerebrovasculair accident ¹⁾ , tremor, neuropathie
	zelden	multiële sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom) ¹⁾
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwellings 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⁾

Samenvatting van de Productkenmerken

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	zelden	pulmonale fibrose ¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis, siccasyndroom
	soms	pancreatitis, slikklachten, zwellling van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie ¹⁾
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B ¹⁾ auto-immuun hepatitis ¹⁾
	niet bekend	leverfalen ¹⁾
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris) ¹⁾ , urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia ¹⁾ , pruritus
	soms	nachtzweten, litteken
	zelden	erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-syndroom ¹⁾ , angio-oedeem ¹⁾ , cutane vasculitis ¹⁾ lichenoidereactie 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	erectiestoornissen

Samenvatting van de Productkenmerken

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
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, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kan duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van belangrijke adalimumab onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis 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 lupus-achtig 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.

Samenvatting van de Productkenmerken

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 ≥ 3 x ULN voor bij 3,7% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 1,6% van de patiënten in de controle-arm.

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

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

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

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

Er kwamen geen ALAT-verhogingen van ≥ 3 x ULN voor in het fase 3-onderzoek met adalimumab bij 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 ≥ 3 x ULN kwamen voor bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab en bij 0,6% van de patiënten in de controle-arm.

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

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

Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

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, wat 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

AMGEVITA 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 IC₅₀ van 0,1-0,2 nM).

Samenvatting van de Productkenmerken

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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 7 vermeldt de resultaten voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg.

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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 8).

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

Respons	MTX n = 25 7	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 (DAS28 (CRP) < 2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met adalimumab monotherapie. De combinatietherapie adalimumab/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de methotrexaat ($p < 0,001$) en adalimumab monotherapie ($p < 0,001$) wat betreft het behalen van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matig tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie onderzoeken waren vergelijkbaar ($p = 0,447$). Van de 342 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar adalimumab monotherapie of adalimumab/methotrexaat combinatietherapie en in de open-label extensiestudie kwamen, voltooiden 171 patiënten 10 jaar behandeling met adalimumab. Van deze patiënten werd bij 109 patiënten (63,7 %) klinische remissie gemeld na 10 jaar.

Radiografische respons

Samenvatting van de Productkenmerken

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 9).

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

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

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

^a methotrexaat

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

^c Gebaseerd op rank analyse

^d Gewrichtsruimte-vernauwingsscore

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

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

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

^a p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en adalimumab/methotrexaat combinatietherapie waarbij 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

Samenvatting van de Productkenmerken

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.

Juvenile idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juvenile idiopathische artritis (pJIA)

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

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden vastgesteld in een gerandomiseerd, dubbelblind parallellegroeponderzoek in meerdere centra waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase werden patiënten in twee groepen verdeeld, met methotrexaat behandeld of niet met methotrexaat behandeld. Patiënten in het niet-methotrexaatdeel waren ofwel naïef voor methotrexaat, of methotrexaat was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gedisccontinueerd. De doseringen NSAID's en/of prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag of maximaal 10 mg/dag) die patiënten kregen bleven gelijk. In de open-label inleidingsfase kregen alle patiënten gedurende 16 weken eenmaal per twee weken 24 mg/m² tot maximaal 40 mg adalimumab. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de open-label inleidingsfase worden weergegeven in tabel 11.

Tabel 11. Verdeling van patiënten naar leeftijd en tijdens de open-label inleidingsfase ontvangen dosering adalimumab

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

Patiënten met een ACR Pedi 30-respons in week 16 kwamen in aanmerking voor randomisatie in de dubbelblinde (DB) fase en kregen daarna nog gedurende 32 weken of tot opvlamming van de ziekte eenmaal per twee weken ofwel adalimumab 24 mg/m² tot maximaal 40 mg ofwel placebo. Criteria voor opvlamming van de ziekte waren gedefinieerd als verslechtering van $\geq 30\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie van ≥ 3 van de 6 ACR Pedi kerncriteria, ≥ 2 actieve gewrichten, en verbetering van $> 30\%$ van niet meer dan 1 van de 6 criteria. Na 32 weken of bij opvlamming van de ziekte, kwamen patiënten in aanmerking om te worden geïncludeerd in de open-label extensiefase.

Tabel 12. Pediatriche ACR 30-respons in het JIA-onderzoek

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

^a Pediatriche ACR 30/50/70-responsen waren in week 48 significant hoger dan bij met placebo behandelde patiënten

^b p = 0,015

^c p = 0,031

OL-LI = open-label inleidingsfase

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

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

pJIA II

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een open-label, multicenter onderzoek bij 32 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg) met matig tot ernstig actieve polyarticulaire JIA. De patiënten kregen 24 mg/m² lichaamsoppervlakte (BSA) adalimumab tot een maximum van 20 mg eenmaal per twee weken als een enkele dosis via subcutane injectie gedurende ten minste 24 weken. Tijdens het onderzoek gebruikten de meeste kinderen gelijktijdig methotrexaat; het gebruik van corticosteroiden of NSAID's werd minder gerapporteerd.

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

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrie 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 (zwellen niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane percentage verandering -88,9%) bij patiënten in de adalimumabgroep ten opzichte van -11,6% (mediane 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 13).

Tabel 13. Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd AS-onderzoek – Onderzoek I
Vermindering van tekenen en symptomen

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

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

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

^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

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

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

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS (nr-axSpA). In het nr-axSpA I-onderzoek werden patiënten met actieve nr-axSpA onderzocht. Het nr-axSpA II-onderzoek was een studie naar het stopzetten van de behandeling bij patiënten met actieve nr-axSpA die tijdens openlabel behandeling met adalimumab remissie hadden bereikt.

Nr-axSpA I-onderzoek

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

Drieëndertig (18%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARD's) en 146 (79%) patiënten met NSAID's bij baseline. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label periode waarin patiënten tot 144 additionele weken

Samenvatting van de Productkenmerken

adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan kregen. Resultaten van week 12 toonden een statistisch significante verbetering van de tekenen en symptomen van actieve nr-axSpA bij patiënten behandeld met adalimumab ten opzichte van placebo (tabel 14).

Tabel 14. Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd nr-axSpA I-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 spondylarthritis 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.

Nr-axSpA II-onderzoek

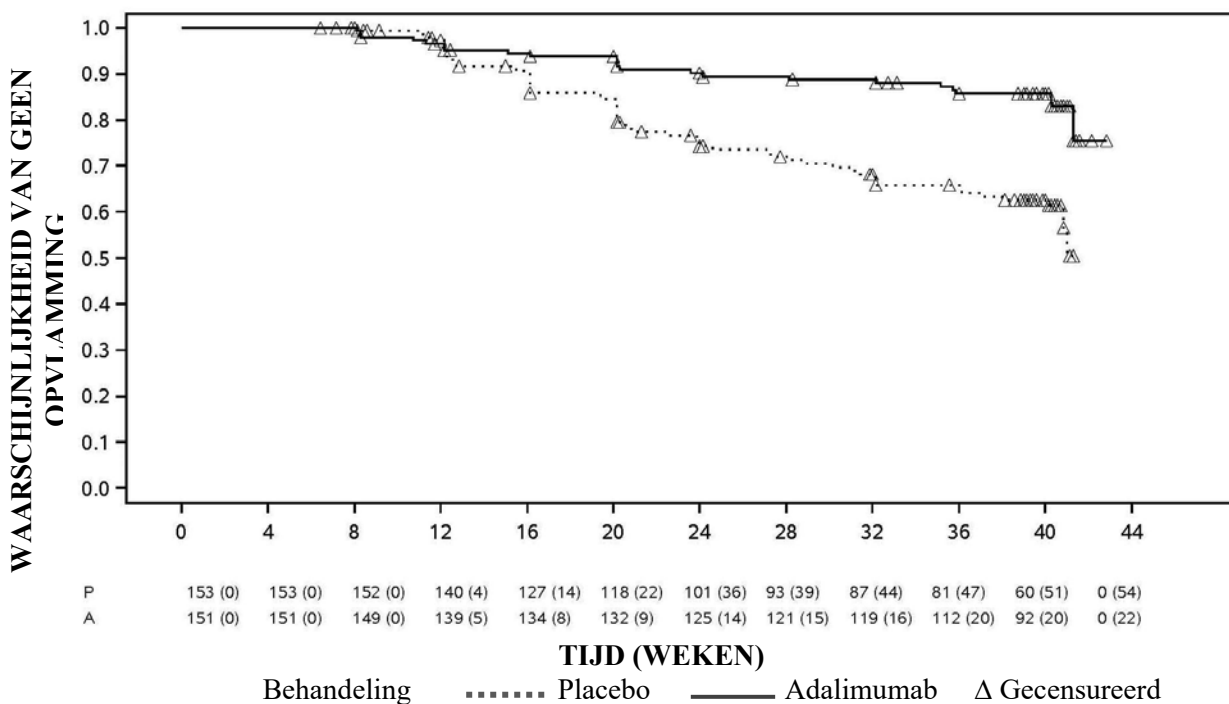
673 patiënten met actieve nr-axSpA (gemiddelde ziekteactiviteit bij baseline [BASDAI] was 7,0) die een inadequate respons hadden op ≥ 2 NSAID's, intolerant waren of met een contra-indicatie voor NSAID's, namen deel aan de open-label periode van het nr-axSpA II-onderzoek waarin ze gedurende 28 weken adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken kregen. Deze patiënten vertoonden ook objectief bewijs van ontsteking in de sacro-iliacale gewrichten of de wervelkolom op MRI of een verhoogd hs-

Samenvatting van de Productkenmerken

CRP. Patiënten die tijdens de open-label periode aanhoudende remissie bereikten gedurende minimaal 12 weken (N=305) (ASDAS < 1,3 op week 16, 20, 24 en 28) werden vervolgens gerandomiseerd naar ofwel voortgezette behandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken (N=152) of placebo (N=153) voor 40 additionele weken in een dubbelblinde, placebogecontroleerde periode (totale onderzoeksduur 68 weken). Proefpersonen die tijdens de dubbelblinde periode een opvlamming kregen, mochten tenminste 12 weken lang adalimumab 40 mg eenmaal per twee weken als rescue medicatie gebruiken.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het percentage patiënten zonder opvlamming in week 68 van het onderzoek. Een opvlamming werd gedefinieerd als ASDAS \geq 2,1 tijdens twee opeenvolgende bezoeken met vier weken ertussen. Gedurende de dubbelblinde periode kreeg een hoger percentage van de patiënten die adalimumab kregen geen opvlamming van de ziekte in vergelijking met patiënten die placebo kregen (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (Figuur 1).

Figuur 1: Kaplan-Meier Curves tonen een samenvatting van de tijd tot opvlamming in nr-axSpA onderzoek II



NB: P = Placebo (Aantal met Risico (met opvlamming)); A = ADALIMUMAB (Aantal met Risico (met opvlamming)).

Van de 68 patiënten die een opvlamming kregen in de placebogroep, voltooiden 65 patiënten een periode van 12 weken met adalimumab als rescue medicatie. Van hen bereikten 37 patiënten (56,9%) opnieuw remissie 12 weken nadat ze opnieuw begonnen waren met de open-label behandeling (ASDAS < 1,3).

In week 68 vertoonden patiënten die onafgebroken met adalimumab behandeld waren een statistisch significant grotere verbetering in de tekenen en symptomen van actieve nr-axSpA in vergelijking met patiënten die waren toegewezen aan de placebogroep gedurende de dubbelblinde periode van het onderzoek (tabel 15).

Tabel 15. Werkzaamheidsrespons in Placebogecontroleerde Periode van nr-axSpA II-onderzoek

Dubbelblind Respons in week 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Partiële Remissie	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Inactieve Ziekte	33,3%	57,2%***
Partiële opvlamming ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessments in SpondyloArthritis international Society

^b Baseline is gedefinieerd als open label baseline wanneer patiënten actieve ziekte hebben.

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d Partiële opvlamming is gedefinieerd als ASDAS \geq 1,3 maar $<$ 2,1 tijdens twee opeenvolgende bezoeken.

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

Arthritis psoriatica

Adalimumab, 40 mg eenmaal per twee weken, werd onderzocht bij patiënten met matig tot ernstig actieve arthritis psoriatica in twee placebogecontroleerde onderzoeken, PsA-onderzoeken I en II. In PsA onderzoek I werden gedurende 24 weken 313 volwassen patiënten behandeld die een onvoldoende respons op NSAID-therapie hadden en van welke groep ongeveer 50% methotrexaat gebruikten. In PsA onderzoek II, met een duur van 12 weken, werden 100 patiënten behandeld die een onvoldoende respons hadden op DMARD-therapie. Na beëindiging van beide onderzoeken werden 383 patiënten geïnccludeerd 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 16. ACR-respons in placebogecontroleerde onderzoeken bij arthritis psoriatica (percentage patiënten)

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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 geïncludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van adalimumab werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasisonderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

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

In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van adalimumab *versus* methotrexaat 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%).

Samenvatting van de Productkenmerken

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 17 en 18).

Tabel 17. 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 18. 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 geïnccludeerd werden in de open-label extensiestudie, behaalde 38% (25/66) en 55% (36/66) opnieuw PASI 75 respons na respectievelijk 12 en 24 weken van hervatte behandeling.

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

In totaal namen 347 stabiele responders deel aan een open-label extensieonderzoek waarin de behandeling werd onderbroken en vervolgens opnieuw werd gestart. Tijdens de onderbreking keerden de symptomen van psoriasis in de loop van de tijd terug met een mediane tijd tot terugkeer (verslechtering naar PGA “matig” of slechter) van ongeveer 5 maanden. Geen van deze patiënten ervoer rebound

Samenvatting van de Productkenmerken

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 19). 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 19. Resultaten psoriasisonderzoek IV t.a.v. werkzaamheid in week 16, 26 en 52

Eindpunt	Week 16 Placebogecontroleerd		Week 26 Placebogecontroleerd		Week 52 Open-label
	Placebo N=108	Adalimuma b 40 mg eenmaal per 2 weken N=109	Placebo N=108	Adalimuma 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 \geq 2-gradaties verbetering (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Veranderingspercentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0.001, adalimumab vs. placebo					

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

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 \geq 10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle waren gebracht met topicale therapie en heliotherapie of lichttherapie.

Patiënten kregen 0,8 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 40 mg), 0,4 mg/kg adalimumab eenmaal per twee weken (tot 20 mg), of eenmaal per week 0,1 – 0,4 mg/kg methotrexaat (tot 25 mg). 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 20. Juvenile plaque psoriasis - Resultaten werkzaamheid na 16 weken

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

^a MTX = methotrexaat

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

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

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

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

Hidradenitis suppurativa

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.

Samenvatting van de Productkenmerken

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 ervaaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 21). 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 21. 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 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 ervaaarden 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

Samenvatting van de Productkenmerken

(TSQM; HS-I- en HS-II-onderzoek) en lichamelijke gezondheid, zoals gemeten door de samenvattingscore 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 dosering was verlaagd naar eenmaal per twee weken of bij wie de behandeling was gestaakt (zie tabel 22).

Tabel 22. 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-percentages in week 48 68,3% en in week 96 65,1%. Langere-termijnbehandeling met adalimumab 40 mg eenmaal per week gedurende 96 weken resulteerde niet in nieuwe veiligheidsbevindingen.

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

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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 \geq 70) in week 4 werden gestratificeerd en apart geanalyseerd van degenen zonder klinische respons in week 4. Geleidelijk afbouwen van corticosteroiden was toegestaan na week 8.

CD-onderzoek I en CD-onderzoek II inductie van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 23.

Tabel 23. 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 24. 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 24. 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 \geq 90 dagen ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**

Samenvatting van de Productkenmerken

	Placebo	40 mg Adalimumab eenmaal per twee weken	40 mg Adalimumab eenmaal per week
Week 56	N = 170	N = 172	N = 157
Klinische remissie	12%	36%*	41%*
Klinische respons (CR-100)	17%	41%*	48%*
patiënten met steroïdvrige 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 25.

Tabel 25. 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 26. Percentages van discontinuering van corticosteroïden of immunomodulatoren zijn weergegeven in tabel 27.

Tabel 26. 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 27. Juvenile ziekte van Crohn onderzoek discontinuering van corticosteroïden of immunomodulatoren en fistelremissie

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

¹ p-waarde voor vergelijking standaarddosering *versus* lage dosering.

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

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

Samenvatting van de Productkenmerken

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

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

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

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 28.

Tabel 28. 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

Samenvatting van de Productkenmerken

^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 langetermijnnextensie-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 29). Beide studies toonden een vroeg en aanhoudend effect van adalimumab aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 2).

Tabel 29. 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

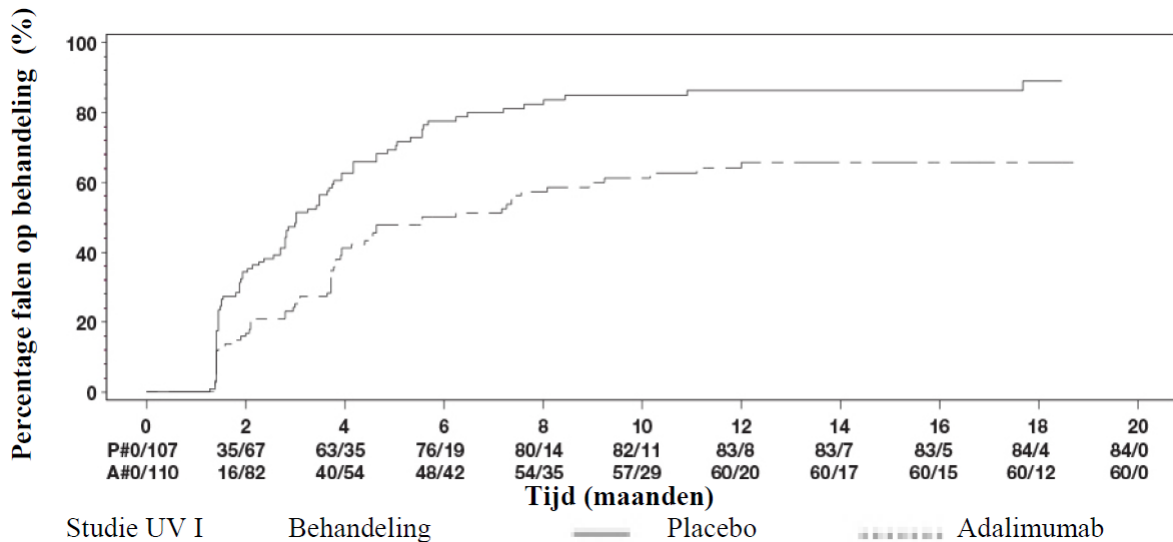
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

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

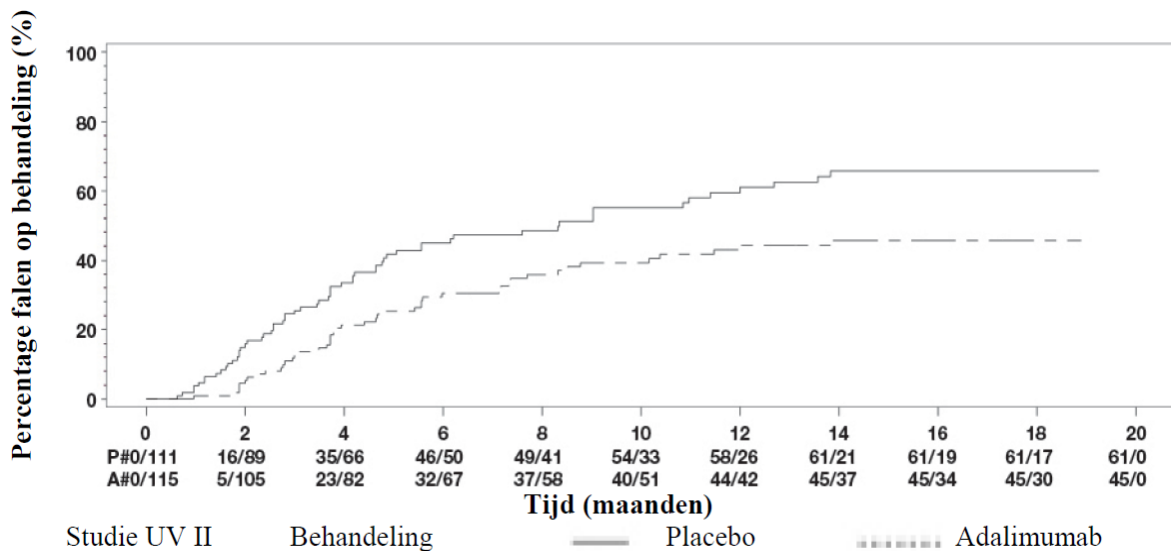
^b 2-zijdige p-waarde uit de log-rank test.

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

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



Samenvatting van de Productkenmerken



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 steroid $\leq 7,5$ 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.

Juveniele uveïtis

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

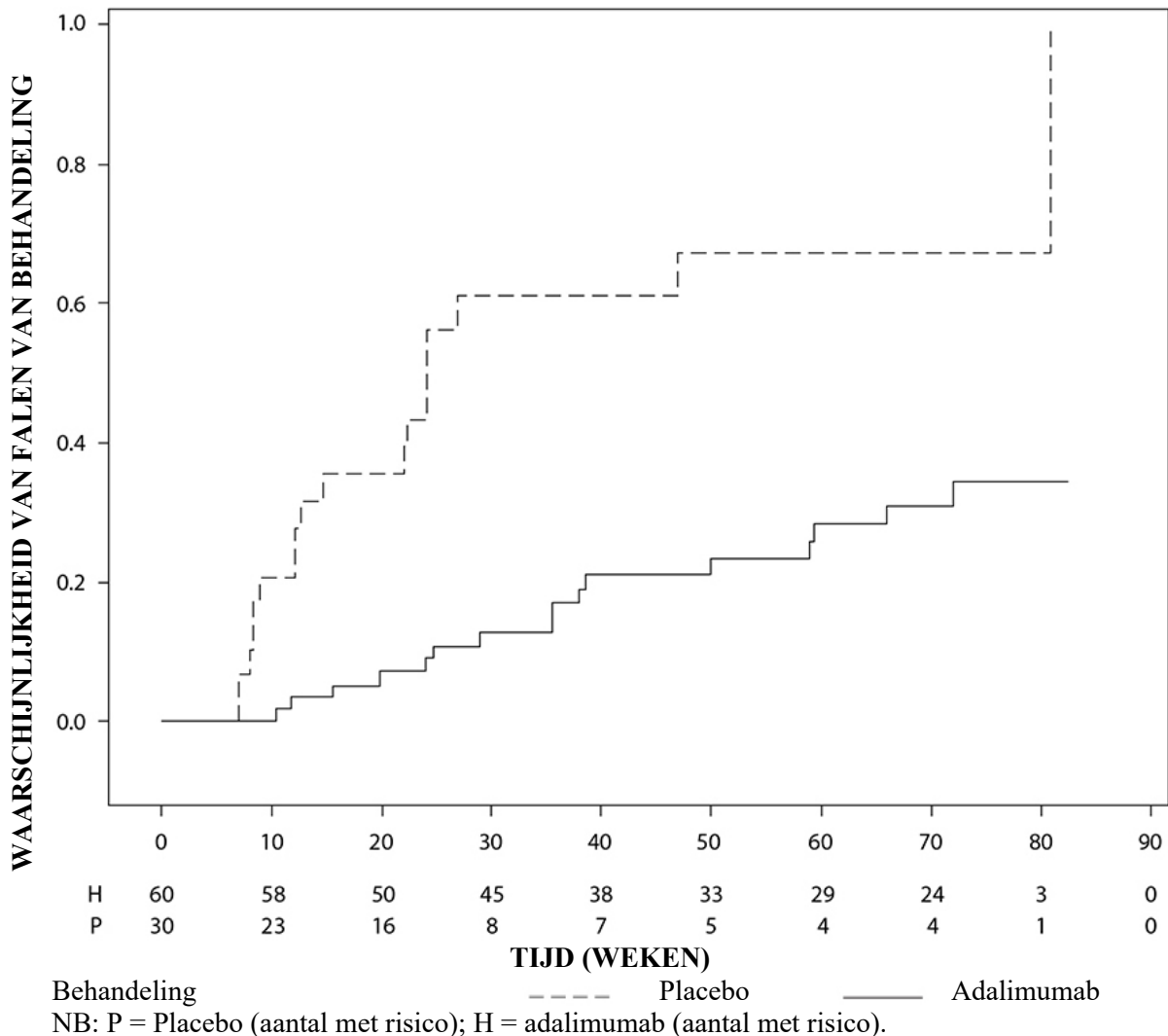
Samenvatting van de Productkenmerken

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

Klinische respons

Adalimumab vertraagde de tijd tot falen van de behandeling significant in vergelijking met placebo (zie figuur 3, $P < 0,0001$ op basis van log-rank test). De mediane tijd tot falen van de behandeling was 24,1 weken voor met placebo behandelde proefpersonen, terwijl de mediane tijd tot falen van de behandeling voor met adalimumab behandelde proefpersonen niet kon worden bepaald omdat de behandeling bij minder dan de helft van deze proefpersonen faalde. Adalimumab toonde een significante vermindering van het risico op falen van de behandeling van 75% ten opzichte van placebo, zoals blijkt uit de hazard ratio (HR = 0,25 [95% CI: 0,12, 0,49]).

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



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 het referentiegeneesmiddel adalimumab in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met colitis ulcerosa (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 polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar was de gemiddelde steady-state (waarden gemeten van week 20 tot week 48) dalconcentratie van adalimumab in serum 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Bij patiënten met polyarticulaire JIA in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van minder dan 15 kg die 24 mg/m² adalimumab kregen, waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties van adalimumab 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) bij gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 24 mg/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 ± 6,6 µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 11,8 ± 4,3 µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

Na subcutane toediening van 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken aan volwassen patiënten met axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS was de gemiddelde (±SD) steady-state dalconcentratie in week 68, 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Samenvatting van de Productkenmerken

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 pediatrie patiënten met chronische plaque psoriasis was de gemiddelde ± SD steady-state dalconcentratie adalimumab ongeveer 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

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

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

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

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

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

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

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtis patiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij juveniele patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele

Samenvatting van de Productkenmerken

ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Er zijn geen klinische blootstellingsgegevens beschikbaar betreffende het gebruik van de oplaaddosis bij kinderen jonger dan 6 jaar. De voorspelde blootstellingen duiden erop dat in de afwezigheid van methotrexaat een oplaaddosis kan leiden tot een initiële toename in de systemische blootstelling.

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

Relatie tussen blootstelling en respons bij pediatrische patiënten

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

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

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*-apen met 0, 30 en 100 mg/kg (9-17 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden noch carcinogeniciteitsonderzoeken, noch een standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, 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.
AMGEVITA 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

AMGEVITA 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).

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

AMGEVITA 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).

Verpakkingsgrootten van 1, 2, 4 of multipack van 6 (3x2) voorgevulde spuiten.
Het is mogelijk dat niet alle typen verpakkingen in de handel verkrijgbaar zijn.

AMGEVITA 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 wegwerpen 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 of multipack van 6 (3x2) 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

AMGEVITA 20 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/16/1164/001 – 1 voorgevulde spuit

AMGEVITA 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/16/1164/002 – 1 voorgevulde spuit

EU/1/16/1164/003 – 2 voorgevulde spuiten

EU/1/16/1164/004 – 4 voorgevulde spuiten

EU/1/16/1164/005 – 6 (3x2) voorgevulde spuiten (multipack)

AMGEVITA 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/16/1164/006 – 1 voorgevulde pen

EU/1/16/1164/007 – 2 voorgevulde pennen

EU/1/16/1164/008 – 4 voorgevulde pennen

EU/1/16/1164/009 – 6 (3x2) voorgevulde pennen (multipack)

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

juni 2019

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