

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Einzeldosis mit 0,8 ml des vorgefüllten Pens enthält 40 mg Adalimumab.

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Psoriasis-Arthritis

Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen

der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Ankylosierende Spondylitis

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Morbus Crohn

Humira ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben und/oder die eine Unverträglichkeit gegen eine solche Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Psoriasis

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Cyclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, des Morbus Crohn oder der Psoriasis eingeleitet und überwacht werden. Patienten, die mit Humira behandelt werden, sollte der spezielle Patientenpass ausgehändigt werden.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die Injektionstechnik können Patienten Humira selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält und medizinische Nachuntersuchungen nach Bedarf erfolgen.

Während der Behandlung mit Humira sollten andere Begleittherapien (z. B. Glukokortikoide und/oder Immunmodulatoren) optimiert werden.

Erwachsene

Rheumatoide Arthritis

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird. Die Anwendung von Methotrexat sollte während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden.

Die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Analgetika kann während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden. Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Einige der Patienten, die ausschließlich mit Humira behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

Dosisunterbrechung

Eine Dosisunterbrechung kann erforderlich sein, z. B. vor einer Operation oder beim Auftreten einer schweren Infektion.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass nach einer Unterbrechung von 70 Tagen oder länger die Wiederaufnahme der Humira-Therapie zu der gleichen Größenordnung des klinischen Ansprechens und einem ähnlichen Sicherheitsprofil wie vor der Dosisunterbrechung führte.

Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis oder ankylosierender Spondylitis beträgt die empfohlene Dosis von Humira 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche als Einzeldosis subkutan injiziert wird.

Für alle oben erwähnten Indikationen weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird. Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit schwergradigem Morbus Crohn 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis auf 160 mg in Woche 0 (Dosis kann als vier Injektionen innerhalb eines Tages oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden) und 80 mg in Woche 2 erhöht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöht.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Wenn Humira abgesetzt wurde, kann es erneut verabreicht werden, wenn die Anzeichen und Symptome der Erkrankung wieder auftreten. Zu einer erneuten Verabreichung nach mehr als 8 Wochen seit der letzten Dosis liegen nur wenige Erfahrungen vor.

Während der Erhaltungstherapie können Glukokortikoide gemäß den klinischen Empfehlungen ausgeschlichen werden.

Patienten, bei denen ein Wirkverlust auftritt, können von einer Erhöhung der Dosis auf 40 mg Humira pro Woche profitieren.

Einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, können von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine weitere Behandlung von Patienten, die in diesem Zeitraum nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte sorgfältig abgewogen werden.

Psoriasis

Die empfohlene Dosierung von Humira für erwachsene Patienten mit Psoriasis beträgt 80 mg Adalimumab, subkutan als Induktionsdosis verabreicht, gefolgt von 40 mg Adalimumab subkutan jede zweite Woche,

beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis.

Bei Patienten, die 16 Wochen lang nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte eine Weiterbehandlung sorgfältig geprüft werden.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Pädiatrische Patientengruppe

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
Bei Kindern unter 4 Jahren wurde Humira nicht untersucht. Für die Behandlung mit Humira bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht unter 15 Kilogramm stehen begrenzt Daten zur Verfügung.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (4 bis 12 Jahre)

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4–12 Jahren beträgt die empfohlene Dosis von Humira 24 mg/m² Körperoberfläche bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg Adalimumab, die jede zweite Woche subkutan injiziert wird. Das Injektionsvolumen wird auf Basis der Körpergröße und des Körpergewichts des Patienten ausgewählt (Tabelle 1). Eine Durchstechflasche mit 40 mg zur Anwendung bei Kindern steht für Patienten, denen weniger als die gesamte Dosis von 40 mg verabreicht werden soll, zur Verfügung.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (13 bis 17 Jahre)

Für Jugendliche im Alter von 13–17 Jahren wird eine Dosis von 40 mg jede zweite Woche unabhängig von der Körperoberfläche verabreicht.

Die verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen üblicherweise innerhalb von 12 Behandlungswochen erreicht wird.

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der innerhalb dieser Zeitspanne nicht anspricht, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Humira wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Eine Dosisempfehlung kann nicht gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4).

Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung Infektionen

Patienten, die mit TNF-Blockern behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen.

Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach Behandlung mit Humira engmaschig überwacht werden. Da die Eli-

Tabelle 1
Humira-Dosis in Milliliter (ml) für polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis gemäß Körpergröße und -gewicht von Kindern

Körpergröße (cm)	Gesamtkörpergewicht (kg)														
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70		
80	0,2	0,3	0,3	0,3											
90	0,2	0,3	0,3	0,4											
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5							
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5							0,5
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7		
130			0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	
140			0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	
150			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*		
160			0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	
170				0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*		
180				0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*			

* Maximale Einzeldosis ist 40 mg (0,8 ml)

mination von Adalimumab bis zu vier Monaten dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Eine Behandlung mit Humira sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischen oder lokalisierten Infektionen, erst eingeleitet werden, wenn die Infektionen unter Kontrolle sind. Bei Patienten, die Tuberkulose ausgesetzt waren und bei Patienten, die in Hochrisikogebieten von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose gereist sind, müssen vor Beginn der Therapie Risiko und Vorteile einer Behandlung mit Humira sorgfältig überdacht werden (siehe *Andere opportunistische Infektionen*).

Patienten, bei denen sich unter Behandlung mit Humira eine neue Infektion entwickelt, sollten engmaschig beobachtet werden und sich einer vollständigen diagnostischen Beurteilung unterziehen. Tritt bei einem Patienten eine schwere Infektion oder Sepsis neu auf, sollte Humira so lange abgesetzt werden und eine geeignete antibakterielle oder antimykotische Therapie eingeleitet werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten rezidivierenden Infektionen sowie mit Grunderkrankungen und Begleitmedikationen, die das Entstehen von Infektionen begünstigen, darunter auch die medikamentöse Behandlung mit Immunsuppressiva, sollte die Anwendung von Humira durch den behandelnden Arzt mit Vorsicht abgewogen werden.

Schwere Infektionen:

Schwere Infektionen, einschließlich Sepsis, aufgrund von bakteriellen, mykobakteriellen, invasiven Pilz-, Parasiten-, viralen oder anderen opportunistischen Infektionen wie z. B. Listeriose und Pneumocystis-Infektion sind im Zusammenhang mit Humira beschrieben worden.

Andere schwere Infektionen in klinischen Studien schließen Pneumonie, Pyelonephritis, septische Arthritis und Septikämie ein. Über Hospitalisierung oder Todesfälle in Verbindung mit Infektionen wurde berichtet.

Tuberkulose:

Es gab Berichte von Tuberkulose bei Patienten, die Humira erhielten. Es sei darauf hingewiesen, dass in der Mehrheit solcher

Berichte die Tuberkulose extrapulmonär war, d. h. disseminierte.

Vor Beginn der Behandlung mit Humira müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Zu dieser Untersuchung sollte eine eingehende medizinische Anamnese der Patienten gehören. Diese sollte eine persönliche Tuberkulosevorerkrankung, mögliche frühere Kontakte zu Patienten mit aktiver Tuberkulose und eine frühere bzw. derzeitige Behandlung mit Immunsuppressiva abklären. Geeignete *Screening-Tests* (d. h. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thoraxaufnahme) sollten bei allen Patienten durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests auf dem Patientenpass zu dokumentieren. Verschreibende Ärzte werden an das Risiko der falsch-negativen Ergebnisse des Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, erinnert.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf die Behandlung mit Humira nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden. In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira die latente Tuberkulose mit einer geeigneten Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen behandelt werden.

Auch bei Patienten, bei denen mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und das Ergebnis der Testung auf latente Tuberkulose negativ ist, ist vor Beginn der Behandlung mit Humira eine Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Eine Tuberkulose-Therapie vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose erwogen werden, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde. Einige Patien-

ten, die zuvor wegen latenter oder aktiver Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira eine aktive Tuberkulose.

Die Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls es während oder nach der Behandlung mit Humira zu klinischen Symptomen (z.B. anhaltendem Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhter Körpertemperatur) kommt, die auf eine Tuberkuloseinfektion hinweisen.

Andere opportunistische Infektionen:

Opportunistische Infektionen, einschließlich invasive Pilzinfektionen, wurden bei Patienten beobachtet, die Humira erhielten. Diese Infektionen wurden nicht lückenlos bei Patienten erkannt, die TNF-Blocker anwendeten. Dies führte zu Verzögerungen bei der geeigneten Therapie, manchmal mit tödlichem Ausgang.

Bei Patienten, die Anzeichen oder Symptome wie z.B. Fieber, Unwohlsein, Gewichtsverlust, Schweißausbrüche, Husten, Atemnot und/oder Lungeninfiltrate oder eine andere schwere systemische Erkrankung mit oder ohne gleichzeitigem Schock entwickeln, ist eine invasive Pilzinfektion zu befürchten. Die Verabreichung von Humira muss sofort unterbrochen werden. Bei diesen Patienten sollten die Diagnose und die Einleitung einer empirischen Antimykotika-Therapie mit einem Arzt abgesprochen werden, der in der Behandlung von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen Erfahrung hat.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Die Reaktivierung einer Hepatitis B trat bei Patienten auf, die chronische Träger dieses Virus waren, als sie einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten. Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten mit einem Risiko für eine HBV-Infektion müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf Anzeichen einer früheren HBV-Infektion untersucht werden. Träger von HBV, die eine Behandlung mit Humira benötigen, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion sowohl während der gesamten Therapie als auch mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden. Es gibt keine ausreichenden Daten zur Vorbeugung einer HBV-Reaktivierung durch eine antivirale Therapie bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden und Träger von HBV sind. Patienten, bei denen eine HBV-Reaktivierung auftritt, müssen Humira absetzen, und eine effektive antivirale Therapie mit geeigneter unterstützender Behandlung muss eingeleitet werden.

Neurologische Ereignisse

TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, wurden in seltenen Fällen mit dem neuen Auftreten oder der Verstärkung der klinischen Symptomatik und/oder dem radiologischen Nachweis von demyelinisierenden Erkrankungen im zentralen Nervensystem, einschließlich multipler Sklerose, und demyelinisierenden Erkrankungen im peripheren Nervensystem, einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, in Verbindung gebracht. Die Verordnung von Humira sollte bei Patienten mit vorbestehenden oder beginnenden demyelinisierenden Erkrankun-

gen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

Allergische Reaktionen

In klinischen Studien wurden bei subkutaner Verabreichung von Humira keine schwerwiegenden allergischen unerwünschten Reaktionen beobachtet. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Seit der Markteinführung wurde nach Verabreichung von Humira in sehr seltenen Fällen das Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, berichtet. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Die Nadel-Schutzkappe der Spritze enthält Naturgummi (Latex). Bei Patienten, die gegenüber Latex empfindlich sind, kann dieses zu schweren allergischen Reaktionen führen.

Immunsuppression

In einer Studie mit 64 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Humira behandelt wurden, ergab sich kein Beleg für eine Abschwächung der Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ, für eine Abnahme der Immunglobulinkonzentration oder für Veränderungen der Zahl von Effektor-T-, B-, NK-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Innerhalb kontrollierter Phasen von klinischen Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von malignen Erkrankungen, einschließlich Lymphome, beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten. In der Phase nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten, die mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, berichtet. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit langjährig bestehender rheumatoider Arthritis und hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie und anderen malignen Erkrankungen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden.

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre), die mit TNF-Blockern (einschließlich Adalimumab in der Phase nach der Markteinführung) behandelt wurden (Therapieeinleitung \leq 18 Jahre), wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung

mit TNF-Blockern ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen beobachtet. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und führt in der Regel zum Tode. Einige der hepato-splenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung von Morbus Crohn erhielten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenalen T-Zell-Lymphoms besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wurden keine Studien durchgeführt, in die Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Vorgeschichte eingeschlossen wurden oder in denen die Behandlung bei Patienten fortgesetzt wurde, nachdem sich eine maligne Erkrankung entwickelte. Daher sollte zusätzliche Vorsicht bei der Behandlung dieser Patienten mit Humira angewandt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Alle Patienten, insbesondere Patienten mit einer intensiven immunsuppressiven Therapie in der Vorgeschichte oder Psoriasis-Patienten, die zuvor eine PUVA-Therapie erhalten haben, sollten vor und während der Behandlung mit Humira auf das Vorliegen von nicht-melanomartigen Hauttumoren untersucht werden.

In einer exploratorischen klinischen Studie zur Evaluierung der Anwendung von einem anderen TNF-Antagonisten, Infliximab, bei Patienten mit mäßiger bis schwerer chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) wurden bei mit Infliximab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr maligne Erkrankungen, meistens der Lunge oder des Kopfes und Halses, berichtet. Alle Patienten waren in der Vorgeschichte starke Raucher. Daher müssen TNF-Antagonisten bei COPD-Patienten mit Vorsicht angewendet werden, ebenso bei Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Erkrankungen als Folge starken Rauchens.

Hämatologische Reaktionen

Im Zusammenhang mit TNF-Antagonisten wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenie, einschließlich aplastischer Anämie, berichtet. Unerwünschte Ereignisse des blutbildenden Systems, einschließlich medizinisch signifikanter Zytopenie (z.B. Thrombozytopenie, Leukopenie), wurden unter Humira berichtet. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort einen Arzt aufsuchen sollten, wenn sie unter der Humira-Therapie Anzeichen und Symptome entwickeln, die auf eine Blutdyskrasie hindeuten (z.B. anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blutung, Blässe). Bei Patienten mit bestätigten signifikanten hämatologischen Abnormalitäten sollte eine Unterbrechung der Humira-Therapie in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Vergleichbare Antikörper-Antworten auf einen Standard 23-valenten Pneumokok-

kenimpfstoff und einen trivalenten Influenzaimpfstoff wurden in einer Studie bei 226 Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, die mit Adalimumab oder Placebo behandelt wurden, beobachtet. Es liegen keine Daten vor über eine sekundäre Infektionsübertragung durch Lebendvakzine bei Patienten, die Humira erhielten.

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Patienten können gleichzeitig zur Humira-Therapie Impfungen erhalten, mit Ausnahme von Lebendimpfstoffen.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurde eine Verschlechterung einer dekompenzierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompenzierten Herzinsuffizienz berichtet. Humira sollte bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz (NYHA Klasse I/II) mit Vorsicht eingesetzt werden. Humira darf nicht bei mäßiger bis schwerer Herzinsuffizienz angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit Humira muss bei Patienten, die neue oder sich verschlechternde Symptome einer dekompenzierten Herzinsuffizienz entwickeln, abgesetzt werden.

Autoimmunprozesse

Die Behandlung mit Humira kann zur Bildung von Autoantikörpern führen. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Humira auf die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen ist nicht bekannt. Entwickelt ein Patient nach der Behandlung mit Humira Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hindeuten und wird positiv auf Antikörper gegen doppelsträngige DNA getestet, darf die Behandlung mit Humira nicht weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Anakinra

In klinischen Studien wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Anakinra und einem anderen TNF-Antagonisten, Etanercept, schwere Infektionen beobachtet, während die Kombinationstherapie im Vergleich zur Etanercept-Monotherapie keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufwies. Aufgrund der Art der unerwünschten Ereignisse, die unter der Kombinationstherapie mit Etanercept und Anakinra beobachtet wurden, könnten ähnliche Toxizitäten auch aus der Kombination von Anakinra und anderen TNF-Antagonisten resultieren. Daher wird die Kombination von Adalimumab und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Abatacept

Die gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Abatacept war im Vergleich zur Monotherapie mit einem TNF-Antagonisten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen, verbunden, ohne dass sich der klinische Nutzen vergrößerte. Daher wird die Kombination von

Humira und Abatacept nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen

Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Humira im Rahmen von operativen Eingriffen vor. Bei der Planung von operativen Eingriffen sollte die lange Halbwertszeit von Adalimumab berücksichtigt werden. Patienten, die während der Therapie mit Humira operiert werden, sollten im Hinblick auf Infektionen engmaschig überwacht und geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Es liegen begrenzte Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit von Humira im Rahmen von Gelenkersatzoperationen vor.

Dünndarmstenose

Ein unzureichendes Ansprechen auf die Behandlung bei Morbus Crohn kann ein Hinweis für eine fibrotische Stenose sein, die gegebenenfalls chirurgisch behandelt werden sollte. Nach den verfügbaren Daten scheint Humira eine Stenose weder zu verschlimmern noch zu verursachen.

Ältere Bevölkerung

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,9 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,4 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Humira und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Humira ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab (siehe Abschnitt 5.1).

Die Kombination von Humira und Anakinra wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Anakinra“).

Die Kombination von Humira und Abatacept wird nicht empfohlen (siehe in Abschnitt 4.4 „Gleichzeitige Anwendung von TNF-Antagonisten und Abatacept“).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Humira bei schwangeren Frauen vor.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität an Affen ergab keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität. Präklinische Daten zur postnatalen Toxizität von Adalimumab sowie seinen Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- α -Hemmung die normalen Immunant-

worten des Neugeborenen beeinflusst werden. Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Humira fortzuführen.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht oder nach Aufnahme mit der Nahrung systemisch resorbiert wird.

Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Humira mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Es können nach Verabreichung von Humira Schwindel und Beeinträchtigung des Sehvermögens auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Klinische Studien

Humira wurde bei 6.728 Patienten in kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis sowie Patienten mit Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn oder Psoriasis. Die Daten in Tabelle 2 auf Seite 5 basieren auf den pivotalen kontrollierten Studien und umfassen 4.419 mit Humira behandelte Patienten und 2.552 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 4,5 % in der Humira-Gruppe und 4,5 % in der Kontroll-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse bei pädiatrischen Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

Unerwünschte Ereignisse (sowohl klinische als auch Laborwerte betreffend) in klinischen Studien, die einen zumindest möglichen Kausalzusammenhang mit Adalimumab haben, sind in der Tabelle 2 auf Seite 5 nach Organsystem und Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$; häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ und sehr selten $< 1/10.000$) aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Es wurde die größte bei den verschiedenen Indikationen beobachtete Häufigkeit berücksichtigt. Ein Asterisk (*) weist in der

Spalte „Organsystem“ darauf hin, ob in anderen Abschnitten (4.3, 4.4 und 4.8) weitere Informationen zu finden sind.

Auf Basis eines der mit Adalimumab in den kontrollierten klinischen Studien am häufigsten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erfahren erwartungsgemäß ungefähr 15 % der Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle.

Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien entwickelten 15 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Jucken, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 9 % der Patienten unter Placebo oder aktiver Vergleichssubstanz. Die Reaktionen an der Injektionsstelle machten im Allgemeinen kein Absetzen des Arzneimittels erforderlich.

Infektionen

In den pivotalen kontrollierten Studien betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,50 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,42 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Sinusitis. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontrollgruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira wurden schwerwiegende Infektionen (darunter in seltenen Fällen tödlich verlaufende Infektionen), einschließlich Fälle von Tuberkulose (darunter miliare und extrapulmonale Lokalisationen), und invasive opportunistische Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonäre Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystis-Infektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten inner-

halb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während einer Studie mit Humira bei juvenilen idiopathischen Arthritis-Patienten wurden bei 171 Patienten mit einer Exposition von 192,5 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis, Morbus Crohn oder Psoriasis durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,6 (4,0; 10,8) pro 1000 Patientenjahre bei 3.917 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 4,2 (1,8; 10,1) pro 1000 Patientenjahre bei 2.247 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,6 Monate bei Patienten, die mit Humira und 4,0 Monate bei Patienten, die mit einer Vergleichssubstanz behandelt wurden). Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von nicht-melanomartigen Hauttumoren betrug 9,9 (6,6; 14,8) pro 1000 Patientenjahre bei den mit Humira behandelten Patienten und 2,5 (0,8; 7,9) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,5 (1,1; 5,5) pro 1000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,8 (0,1; 6,0) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 0,8 (0,2; 3,3) pro 1000 Patientenjahre bei mit Humira behandelten Patienten und 0,8 (0,1; 6,0) pro 1000 Patientenjahre bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstu-

dien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,4 Jahren, 4.954 eingeschlossenen Patienten und über 21.021 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 9,1 pro 1000 Patientenjahre. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 10,1 pro 1000 Patientenjahre, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,1 pro 1000 Patientenjahre.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, annähernd 1,7 pro 1000 Patientenjahre. Für nicht-melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,4 pro 1000 Patientenjahre gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

In den Studien I–V bei rheumatoider Arthritis wurden zu mehreren Zeitpunkten Serumproben von Patienten auf Autoantikörper untersucht. Von denjenigen Patienten, die in diesen Studien bei Behandlungsbeginn negative Titer für antinukleäre Antikörper hatten, wiesen 11,9 % der mit Humira behandelten Patienten und 8,1 % der Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle in Woche 24 positive Titer auf. Zwei der 3.441 mit Humira behandelten Patienten in allen Studien bei rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis entwickelten klinische Anzeichen eines erstmalig auftretenden Lupus-ähnlichen Syndroms. Nach Absetzen der Behandlung erholten sich die Patienten. Lupusnephritis oder zentralnervöse Symptome traten bei keinem der Patienten auf.

Tabelle 2
Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen*	Sehr häufig	Infektionen des Respirationstraktes (einschließlich des unteren und oberen Respirationstraktes, Pneumonie, Sinusitis, Pharyngitis, Nasopharyngitis und virale Herpes-Pneumonie)
	Häufig	systemische Infektionen (einschließlich Sepsis, Candidiasis und Influenza), intestinale Infektionen (einschließlich virale Gastroenteritis), Haut- und Weichteilinfektionen (einschließlich Paronychie, Zellgewebsentzündung, Impetigo, nekrotisierende Fasciitis und Herpes zoster), Ohrinfektionen, Mundinfektionen (einschließlich Herpes simplex, Mundherpes und Zahninfektionen), Genitaltraktinfektionen (einschließlich vulvovaginale Pilzinfektion), Harnwegsinfektionen (einschließlich Pyelonephritis), Pilzinfektionen
	Gelegentlich	opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch Mycobacterium avium), neurologische Infektionen (einschließlich virale Meningitis), Augeninfektionen, bakterielle Infektionen, Gelenkinfektionen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	gutartiges Neoplasma, Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**

Oktober 2011 Art.-Nr.: 7045031

Fortsetzung Seite 6

Fortsetzung Tabelle 2

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Thrombozytopenie, Leukozytose
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, erhöhte Kaliumwerte im Blut
	Gelegentlich	Dehydratisierung
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Lumbago-Ischias-Syndrom
	Gelegentlich	Tremor
	Selten	multiple Sklerose
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis
	Gelegentlich	Blepharitis, Anschwellen des Auges, Doppelsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Selten	arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Husten, Asthma, Dyspnoe
	Gelegentlich	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtssedeme
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, erhöhte Bilirubinwerte, Fettleber
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Pruritus, Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasia (Brechen der Nägel), Hyperhidrose
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
	Selten	systemischer Lupus erythematodes
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektiler Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme
	Gelegentlich	Entzündung
Untersuchungen*	Häufig	Koagulations- und Blutungsstörungen (einschließlich Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit), positiver Nachweis von Autoantikörpern (einschließlich von doppelsträngigen DNA-Antikörpern), erhöhte Blutwerte für Lactatdehydrogenase
Verletzung und Vergiftung	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

** einschließlich offener Fortsetzungsstudien

Erhöhungen der Leberenzyme

Klinische Studien bei rheumatoider Arthritis: In den kontrollierten klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis (RA-Studien I–IV) waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, ähnlich. Bei Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Erkrankungsdauer weniger als 3 Jahre) (RA-Studie V) waren Erhöhungen der ALT-Werte im Kombinationsarm (Humira/Methotrexat) im Vergleich zum Methotrexat-Monotherapie-Arm oder dem Humira-Monotherapie-Arm häufiger. In der JIA-Studie waren die wenigen Transaminase-Erhöhungen gering und bei Patienten unter Placebo und Adalimumab ähnlich, und sie kamen meistens in Kombination mit Methotrexat vor.

Klinische Studien bei Psoriasis-Arthritis: Erhöhungen der ALT-Werte waren bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis (PsA-Studien I–II) im Vergleich zu Patienten in klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis häufiger.

In allen Studien zur rheumatoiden Arthritis, polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und Psoriasis-Arthritis wiesen die Patienten mit erhöhten ALT-Werten keine Symptome auf, und die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend und normalisierten sich unter der fortgesetzten Behandlung.

Klinische Studien bei Morbus Crohn: In kontrollierten klinischen Studien waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, vergleichbar.

Klinische Psoriasis-Studien: In kontrollierten klinischen Psoriasis-Studien waren Erhöhungen der ALT-Werte bei Patienten, die Adalimumab oder Placebo erhielten, ähnlich.

Zusätzliche unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung oder aus klinischen Studien der Phase IV

Die zusätzlichen unerwünschten Ereignisse in Tabelle 3 wurden nach Markteinführung oder im Rahmen von klinischen Studien der Phase IV berichtet.

4.9 Überdosierung

Während der klinischen Studien wurde keine dosisbegrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosierung lag bei intravenösen Mehrfachdosen von 10 mg/kg. Dies ist ungefähr 15-mal höher als die empfohlene Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva.

ATC-Code: L04AB04

Wirkmechanismus

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden, einschließlich der Veränderungen der Konzentrationen von für die Leukozytenmigration verantwortlichen Adhäsionsmolekülen (ELAM-1, VCAM-1 und ICAM-1 mit einem IC₅₀ von 0,1–0,2 nM).

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach Behandlung mit Humira wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine im Vergleich zu den Ausgangswerten rasche Konzentrationsabnahme der Akute-Phase-Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Serumzyto-

kine (IL-6) beobachtet. Die Serumspiegel von Matrixmetalloproteinasen (MMP-1 und MMP-3), die die für die Knorpelzerstörung verantwortliche Gewebsumwandlung hervorrufen, waren nach der Verabreichung von Humira ebenfalls vermindert. Bei mit Humira behandelten Patienten besserte sich im Allgemeinen die mit einer chronischen Entzündung einhergehende Veränderung der Blutwerte.

Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde auch ein schneller Rückgang der CRP-Werte beobachtet; ebenso wurde auch die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF- α -Expression). Endoskopie-Studien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis beobachtet.

Klinische Studien

Rheumatoide Arthritis

Im Rahmen aller klinischen Studien bei rheumatoider Arthritis wurde Humira bei mehr als 3.000 Patienten untersucht. Einige Patienten wurden über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten behandelt. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Humira in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden in fünf randomisierten, doppelblinden und gut kontrollierten Studien untersucht.

In der RA-Studie I wurden 271 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg (10 mg bei Methotrexat-Intoleranz) pro Woche zeigte eine unzureichende Wirkung, und die Methotrexat-Dosis lag gleichbleibend bei 10 bis 25 mg pro Woche. Während eines Zeitraums von 24 Wochen wurden jede zweite Woche Dosen von 20, 40 oder 80 mg Humira oder Placebo verabreicht.

An der RA-Studie II nahmen 544 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis teil. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt, und die Behandlung mit mindestens einem Basistherapeutikum war fehlgeschlagen. Humira wurde über 26 Wochen als subkutane Injektion in Dosen von 20 mg oder 40 mg jede zweite Woche mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen oder in Dosen von 20 mg oder 40 mg wöchentlich verabreicht; Placebo wurde während desselben Zeitraums wöchentlich verabreicht. Andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika waren nicht erlaubt.

Die RA-Studie III wurde bei 619 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis durchgeführt, die ≥ 18 Jahre alt waren und die ein unzureichendes Ansprechen auf Methotrexat in Dosen von 12,5 bis 25 mg pro Woche oder eine Unverträglichkeit gegenüber 10 mg Methotrexat pro Woche aufwiesen. Es gab in dieser Studie drei Behandlungsgruppen. Die erste Gruppe erhielt über einen Zeitraum von 52 Wochen wö-

Tabelle 3
Unerwünschte Ereignisse nach Markteinführung und aus klinischen Studien der Phase IV

Organsystem	Unerwünschtes Ereignis
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Divertikulitis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom, Leukämie
Erkrankungen des Immunsystems*	anaphylaktische Reaktion, Sarkoidose
Erkrankungen des Nervensystems*	demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom), zerebrovaskuläre Zwischenfälle
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raumes und Mediastinums	Lungenembolie, Pleuraerguss, Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes*	Darmwandperforation
Leber- und Gallenerkrankungen*	Reaktivierung einer Hepatitis B
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	kutane Vaskulitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Angioödem, neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustulöse Psoriasis), multiformes Erythem, Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Lupus-ähnliches Syndrom
Herzkrankungen	Myokardinfarkt

* Weitere Information findet sich in den Abschnitten 4.3, 4.4 und 4.8.

chentlich eine Placebo-Injektion. Die zweite Gruppe wurde 52 Wochen lang mit wöchentlich 20 mg Humira behandelt. Die dritte Gruppe erhielt jede zweite Woche 40 mg Humira mit Placebo-Injektionen in den dazwischen liegenden Wochen. Im Anschluss wurden die Patienten in eine offene Fortsetzungsperiode überführt und erhielten bis zu 60 Monate lang jede zweite Woche 40 mg Humira.

In der RA-Studie IV wurde die Sicherheit bei 636 Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis untersucht. Die Patienten waren ≥ 18 Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira oder Placebo.

In die RA-Studie V wurden 799 erwachsene Methotrexat-naive Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver früher rheumatoider Arthritis (mittlere Erkrankungsdauer weniger als 9 Monate) eingeschlossen. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit von 40 mg Humira jede zweite Woche in Kombination mit Methotrexat, von 40 mg Humira jede zweite Woche als Monotherapie und von Methotrexat als Monotherapie im Hinblick auf die Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome sowie des Fortschreitens der Gelenkschädigung bei rheumatoider Arthritis über einen Zeitraum von 104 Wochen.

Der primäre Endpunkt der RA-Studien I, II und III und der sekundäre Endpunkt der RA-Studie IV war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 24 bzw. 26 Wochen die ACR-20-Ansprechraten erreichten. Der primäre Endpunkt in der RA-Studie V war der prozentuale Anteil derjenigen Patienten, die nach 52 Wochen ein ACR-50-Ansprechen erreichten. Ein weiterer primärer Endpunkt in den RA-Studien III und V war die Verzögerung des Fortschreitens der Krankheit (ermittelt durch Röntgenergebnisse). In der RA-Studie III wurde darüber hinaus die Veränderung der Lebensqualität als primärer Endpunkt erfasst.

ACR-Ansprechraten

Der prozentuale Anteil der mit Humira behandelten Patienten, die ACR-20-, ACR-50- oder ACR-70-Ansprechraten erreichten, war in den RA-Studien I, II und III vergleichbar. Die Behandlungsergebnisse mit 40 mg jede zweite Woche sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

In den RA-Studien I–IV wurde im Vergleich zu Placebo nach 24 bzw. 26 Wochen eine Verbesserung aller individuellen ACR-Ansprechkriterien festgestellt (Anzahl der druckschmerzempfindlichen und geschwollenen Gelenke, Einstufung der Krankheitsaktivität und des Schmerzes durch Arzt und Patienten, Ausmaß der körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) und CRP-Werte (mg/dl)). In der RA-Studie III hielt diese Ver-

**Tabelle 4
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	RA-Studie I ^{a**}		RA-Studie II ^{a**}		RA-Studie III ^{a**}	
	Placebo/MTX ^c n=60	Humira ^b /MTX ^c n=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/MTX ^c n=200	Humira ^b /MTX ^c n=207
ACR-20						
6 Monate	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	24,0 %	58,9 %
ACR-50						
6 Monate	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	9,5 %	41,5 %
ACR-70						
6 Monate	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 Monate	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	4,5 %	23,2 %

^a RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen
^b 40 mg Humira jede zweite Woche
^c MTX= Methotrexat
^{**} p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

**Tabelle 5
ACR-Ansprechraten in RA-Studie V
(prozentualer Anteil der Patienten)**

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

^a Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
^b Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
^c Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

besserung bis zur Woche 52 an. Darüber hinaus hielten die ACR-Ansprechraten bei der Mehrzahl der Patienten, die an der offenen Fortsetzungsperiode teilnahmen, bis Woche 104 an. 114 von 207 Patienten wurden mit 40 mg Humira jede zweite Woche für eine Dauer von 60 Monaten weiterbehandelt. Von diesen Patienten wiesen 86, 72 bzw. 41 Patienten nach 60 Monaten ein ACR-20-, ACR-50- bzw. ACR-70-Ansprechen auf.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechraten bei Patienten, die mit Humira plus Therapiestandard behandelt wurden, statistisch signifikant besser als bei Patienten, die Placebo plus Therapiestandard erhielten (p < 0,001).

Im Vergleich zu Placebo erreichten die mit Humira behandelten Patienten in den RA-Studien I–IV bereits ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn statistisch signifikante ACR-20- und ACR-50-Ansprechraten.

In der RA-Studie V führte die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat bei Methotrexat-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis nach 52 Wochen zu einem schnelleren und signifikant größeren ACR-Ansprechen als unter Methotrexat-Monotherapie und Humira-Monotherapie. Das Ansprechen wurde bis Woche 104 aufrechterhalten (siehe Tabelle 5).

Nach 52 Wochen erreichten 42,9 % der Patienten, die die Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie erhielten, eine klinische Remission (DAS28 < 2,6), verglichen mit 20,6 % der Patienten, die Methotrexat als Monotherapie und 23,4 % der Patienten, die Humira als Monotherapie erhielten. Bezüglich des Erreichens einer geringen Krankheitsaktivität bei Patienten mit kürzlich diagnostizierter mäßiger bis schwerer rheumatoider Arthritis war die Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat gegenüber der Methotrexat- (p < 0,001) und der Humira-Monotherapie (p < 0,001) klinisch und sta-

tistisch überlegen. Das Ansprechen unter den beiden Monotherapien war ähnlich ($p = 0,447$).

Radiologisches Ansprechen

Die in der RA-Studie III mit Humira behandelten Patienten waren im Durchschnitt ca. 11 Jahre an rheumatoider Arthritis erkrankt. Die strukturelle Gelenkschädigung wurde radiologisch erfasst und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores (TSS) und seiner Komponenten, dem Ausmaß der Erosionen und der Gelenkspaltverengung (*Joint Space Narrowing*, JSN) ausgedrückt. Die mit Humira und Methotrexat behandelten Patienten zeigten nach 6 und 12 Monaten radiologisch eine signifikant geringere Progression als Patienten, die nur Methotrexat erhielten (siehe Tabelle 6). Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 60 Monate lang anhält. Nach 5 Jahren wurden 113 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 66 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als TSS-Änderung von Null oder weniger.

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores ausgedrückt (siehe Tabelle 7).

Der prozentuale Anteil der Patienten ohne radiologische Progression (Veränderung des modifizierten Gesamt-Sharp Scores gegenüber dem Ausgangswert $\leq 0,5$) war nach 52 bzw. 104 Behandlungswochen unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat (63,8 % bzw. 61,2 %) signifikant höher als unter der Methotrexat-Monotherapie (37,4 % bzw. 33,5 %; $p < 0,001$) und der Humira-Monotherapie (50,7 %; $p < 0,002$ bzw. 44,5 %; $p < 0,001$).

Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit

In den vier ursprünglichen, gut kontrollierten Studien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit anhand des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (*Health Assessment Questionnaire*, HAQ) bewertet. In der RA-Studie III bildete die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 52 Wochen einen vor Studienbeginn festgelegten, primären Endpunkt. Vom Studienbeginn bis Monat 6 zeigte sich in allen vier Studien und bei allen Dosen/Behandlungsschemen von Humira eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ). In der RA-Studie III wurde nach 52 Wochen dasselbe beobachtet. Die in den vier Studien für alle Dosen/Behandlungsschemen gefundenen Ergebnisse des Gesundheitsfragebogens *Short Form Health Survey* (SF 36) unterstützen diese Befunde. Statistisch signifikante Werte wurden unter Behandlung mit 40 mg Humira jede zweite Woche für die körperliche Funktionsfähigkeit (*Physical Component Summary*, PCS) sowie für den Bereich Schmerz und Vitalität (*Pain and Vitality Scores*) ge-

Tabelle 6
Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III

	Placebo/MTX ^a	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX-Humira/MTX (95 % Konfidenzintervall ^b)	p-Wert
Gesamt-Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Erosion 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 Methotrexat
- ^b 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der Scores zwischen Methotrexat und Humira
- ^c basierend auf Rangsummen-Test
- ^d JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

Tabelle 7
Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V

	MTX n=257 (95 % Konfidenzintervall)	Humira n=274 (95 % Konfidenzintervall)	Humira/MTX n=268 (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert ^a	p-Wert ^b	p-Wert ^c
Gesamt-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
Erosion 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 Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- ^b Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.
- ^c Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney U Tests.

funden. Eine statistisch signifikante Verringerung der Abgeschlagenheit, gemessen anhand des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT)-Score, wurde in allen drei Studien beobachtet, in denen dieser Punkt bewertet wurde (RA-Studien I, III, IV).

In der RA-Studie III wurde die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode über den Behandlungszeitraum von 260 Wochen (60 Monate) aufrechterhalten. Die Verbesserung der Lebensqualität wurde bis zu 156 Wochen (36 Monate) bestimmt, und die Verbesserung hielt über diesen Zeitraum an.

In der RA-Studie V zeigten die Patienten unter der Kombinationstherapie mit Humira und Methotrexat nach 52 Wochen eine im Vergleich zur Methotrexat- und Humira-Monotherapie stärkere Verbesserung ($p < 0,001$) des Index zur körperlichen Funktionseinschränkung (HAQ) und der physischen Komponente des SF 36, die über 104 Wochen anhält.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallel-Gruppenstudie an 171 Kindern (4–17 Jahre alt) mit polyartikulärer JIA untersucht. In der offenen Einleitungsphase (OL LI) wurden die Patienten in zwei Gruppen stratifiziert: MTX (Methotrexat)-behandelte oder nicht MTX-be-

handelte Patienten. Patienten, die im Nicht-MTX-Arm waren, waren entweder MTX-naiv oder MTX war mindestens zwei Wochen vor Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt worden. Die Patienten erhielten stabile Dosen von NSAR und/oder Prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/Tag oder maximal 10 mg/Tag). In der OL-LI-Phase erhielten alle Patienten 16 Wochen lang 24 mg/m² bis zu einer Maximaldosis von 40 mg Humira jede zweite Woche. Die Patientenverteilung nach Alter und minimaler, mittlerer und maximaler Dosis, wie sie während der OL-LI-Phase verabreicht wurde, ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8
Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn (%)	Minimale, mittlere und maximale Dosis
4 bis 7 Jahre	31 (18,1)	10, 20 und 25 mg
8 bis 12 Jahre	71 (41,5)	20, 25 und 40 mg
13 bis 17 Jahre	69 (40,4)	25, 40 und 40 mg

Die Patienten, die ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in Woche 16 zeigten, waren für die Randomisierung in die doppelblinde (DB-)Studienphase geeignet und erhielten entweder Humira (24 mg/m² bis zu einer

maximalen Einzeldosis von 40 mg) oder Placebo jede zweite Woche für weitere 32 Wochen oder bis zu einem Wiederaufflammen der Erkrankung. Kriterien für ein Wiederaufflammen der Erkrankung waren definiert als eine Verschlechterung von $\geq 30\%$ im Vergleich zu Studienbeginn bei ≥ 3 von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien, ≥ 2 aktive Gelenke und eine Verbesserung von $>30\%$ in nicht mehr als einem der 6 Kriterien. Nach 32 Wochen oder bei Wiederaufflammen der Erkrankung waren die Patienten für die Überführung in die offene Fortsetzungsphase (OLE) geeignet.

Siehe Tabelle 9

Unter den Patienten, die in Woche 16 ($n = 144$) ansprachen, wurde das pädiatrische ACR-30/50/70/90-Ansprechen für bis zu sechs Jahre in der OLE-Phase bei denjenigen aufrechterhalten, die Humira während der ganzen Studie über erhielten. Insgesamt wurden 19 Patienten (11 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 4 bis 12 Jahren und 8 zu Studienbeginn in der Altersgruppe von 13 bis 17 Jahren) 6 Jahre oder länger behandelt.

Das Gesamtansprechen bei der Kombinationstherapie von Humira und MTX war allgemein besser, und weniger Patienten entwickelten Antikörper im Vergleich zur Humira-Monotherapie. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wird der Einsatz von Humira in Kombination mit MTX empfohlen. Bei Patienten, bei denen der MTX-Einsatz nicht geeignet ist, wird eine Monotherapie mit Humira empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Psoriasis-Arthritis

Humira wurde bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver Psoriasis-Arthritis in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche in zwei placebokontrollierten Studien, PsA-Studien I und II, untersucht. In der PsA-Studie I wurden 313 erwachsene Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika über 24 Wochen behandelt. Annähernd 50% dieser Patienten erhielten Methotrexat. In der PsA-Studie II wurden 100 Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Basistherapie (DMARDs) über 12 Wochen behandelt. Nach Beendigung beider Studien traten 383 Patienten in eine offene Fortsetzungsstudie ein, in der 40 mg Humira jede zweite Woche verabreicht wurde.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege zur Wirksamkeit von Humira bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis ähnlichen Psoriasis-Arthropathie.

Siehe Tabelle 10

In der PsA-Studie I waren die ACR-Ansprechraten in Kombination mit Methotrexat bzw. ohne Methotrexat-Begleittherapie ähnlich. Die ACR-Ansprechraten wurden in der offenen Fortsetzungsstudie bis zu 136 Wochen aufrechterhalten.

In den Studien zur Psoriasis-Arthritis wurden die radiologischen Veränderungen bewertet. Zu Studienbeginn und zu Woche 24 während der doppelblinden Studienperiode, als die Patienten entweder Humira oder Place-

**Tabelle 9
Pädiatrisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

Studienarm	MTX		Ohne MTX	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
pädiatrisches ACR-30-Ansprechen (n/n)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ergebnisse zur Wirksamkeit				
Doppelblind 32 Wochen	Humira/MTX (n = 38)	Placebo/MTX (n = 37)	Humira (n = 30)	Placebo (n = 28)
Wiederaufflammen der Erkrankung nach 32 Wochen ^a (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

^a pädiatrisches ACR-30-/50-/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

**Tabelle 10
ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Psoriasis-Arthritis Studien
(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	PsA-Studie I		PsA-Studie II	
	Placebo n = 162	Humira n = 151	Placebo n = 49	Humira n = 51
ACR-20				
Woche 12	14 %	58 % ^{***}	16 %	39 % [*]
Woche 24	15 %	57 % ^{***}	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 % ^{***}	2 %	25 % ^{***}
Woche 24	6 %	39 % ^{***}	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 % ^{***}	0 %	14 % [*]
Woche 24	1 %	23 % ^{***}	entfällt	entfällt

^{***} $p < 0,001$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

^{*} $p < 0,05$ für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

bo erhielten, sowie zu Woche 48, als alle Patienten offen Humira erhielten, wurden Röntgenaufnahmen der Hände, Handgelenke und Füße angefertigt. Für die Auswertung wurde ein modifizierter *Total Sharp Score* (mTSS) verwendet, der die distalen Interphalangealgelenke mit einschloss (d. h. nicht identisch mit dem TSS, der bei der rheumatoiden Arthritis verwendet wurde).

Die Behandlung mit Humira reduzierte das Fortschreiten der peripheren Gelenkerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert \pm Standardabweichung). Diese betrug $0,8 \pm 2,5$ bei der Placebo-Gruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) bei der Humira-Gruppe (zu Woche 48).

Von den mit Humira behandelten Patienten ohne radiologische Progression von Studienbeginn an bis zu Woche 48 ($n = 102$) zeigten 84 % nach 144 Behandlungswochen immer noch keine radiologischen Veränderungen.

Die mit Humira behandelten Patienten zeigten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit zu Woche 24, die mittels HAQ und *Short Form Health Survey* (SF 36) beurteilt wurde. Die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit hielt während der offenen Fortsetzungsstudie über 136 Wochen an.

Ankylosierende Spondylitis

Humira wurde in zwei randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 393 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)]) war in allen Gruppen 6,3, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hatten, über einen Zeitraum von 24 Wochen untersucht. Als Begleittherapie erhielten 79 (20,1 %) Patienten krankheitsmodifizierende Antirheumatika und 37 (9,4 %) Patienten Glukokortikoide. Der verblindeten Periode folgte eine offene Fortsetzungsperiode, während der die Pa-

tienten über bis zu 28 zusätzliche Wochen jede zweite Woche 40 mg Humira subkutan erhielten. Patienten (n=215; 54,7%), die kein ASAS-20-Ansprechen in Woche 12 oder 16 oder 20 erreichten, wurden in einen *Early-Escape*-Arm überführt, in dem sie offen 40 mg Adalimumab jede zweite Woche subkutan erhielten. Diese Patienten wurden nachfolgend in den doppelblinden statistischen Analysen als *Non-Responder* behandelt.

In der größeren AS-Studie I mit 315 Patienten zeigten die Ergebnisse eine statistisch signifikante Verbesserung der klinischen Anzeichen und Symptome der ankylosierenden Spondylitis bei mit Humira behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo. Ein signifikantes Ansprechen wurde zuerst in Woche 2 beobachtet und über 24 Wochen aufrecht erhalten (Tabelle 11).

Tabelle 11
Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome

Ansprechen	Placebo n = 107	Humira n = 208
ASAS ^a -20		
Woche 2	16 %	42 % ^{***}
Woche 12	21 %	58 % ^{***}
Woche 24	19 %	51 % ^{***}
ASAS-50		
Woche 2	3 %	16 % ^{***}
Woche 12	10 %	38 % ^{***}
Woche 24	11 %	35 % ^{***}
ASAS-70		
Woche 2	0 %	7 % ^{**}
Woche 12	5 %	23 % ^{***}
Woche 24	8 %	24 % ^{***}
BASDAI ^b -50		
Woche 2	4 %	20 % ^{***}
Woche 12	16 %	45 % ^{***}
Woche 24	15 %	42 % ^{***}

***, ** statistisch signifikant mit p < 0,001; < 0,01 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo in den Wochen 2, 12 und 24

^a *Assessments in Ankylosing Spondylitis*
^b *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

Mit Humira behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrecht erhalten wurde, sowohl im SF 36 als auch im Fragebogen zur Lebensqualität bei ankylosierender Spondylitis [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire* (ASQoL)].

Ähnliche Verläufe (nicht alle mit statistischer Signifikanz) wurden in der kleineren randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten AS-Studie II mit 82 erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis beobachtet.

Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1.500 Patienten mit

mäßig bis schwergradigem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI ≥ 220 und ≤ 450)) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Bei 524 der eingeschlossenen Patienten (32 %) wurde die Krankheit als schwer eingestuft (CDAI Score > 300 bei gleichzeitiger Einnahme von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva), entsprechend der für diese Indikation definierten Patientengruppe (siehe Abschnitt 4.1). Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunmodulatoren war erlaubt, und bei 80 % der Patienten wurde mindestens eines dieser Medikamente fortgeführt.

Die Induktion einer klinischen Remission (definiert als CDAI < 150) wurde in zwei Studien, MC-Studie I (CLASSIC I) und MC-Studie II (GAIN), untersucht. In der MC-Studie I wurden 299 Patienten, die zuvor nicht mit einem TNF-Antagonisten behandelt wurden, in eine von vier Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2, 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2 sowie 40 mg in Woche 0 und 20 mg in Woche 2. In der MC-Studie II wurden 325 Patienten, die nicht mehr ausreichend auf Infliximab ansprachen oder eine Unverträglichkeit gegen Infliximab zeigten, randomisiert und erhielten entweder 160 mg Humira in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 oder Placebo in Woche 0 und 2. Patienten, bei denen sich primär keine Wirkung zeigte, wurden aus diesen Studien ausgeschlossen und nicht weiter untersucht.

Der Erhalt der klinischen Remission wurde in der MC-Studie III (CHARM) untersucht. In der offenen Induktionsphase der MC-Studie III erhielten 854 Patienten 80 mg in Woche 0 und 40 mg in Woche 2. In Woche 4 wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder 40 mg alle zwei Wochen, 40 mg jede Woche oder Placebo über den gesamten Studienzeitraum von 56 Wochen. Patienten, die auf die Therapie ansprachen (Minderung des CDAI ≥ 70), wurden in Woche 4 stratifiziert und unabhängig von denen, die bis Woche 4 noch keine Wirkung zeigten, analysiert. Ein Ausschleichen der Glukokortikoide war ab der 8. Woche erlaubt.

Die klinischen Remissions- und Ansprechraten für die MC-Studie I und die MC-Studie II sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Die Remissionsraten in Woche 8 für die Induktionsdosierung mit 160/80 mg und mit 80/40 mg waren vergleichbar, unter der Dosierung mit 160/80 mg wurden häufiger Nebenwirkungen beobachtet.

In Woche 4 zeigten in der MC-Studie III 58 % (499/854) der Patienten ein klinisches Ansprechen und wurden in der primären Analyse erfasst. Von diesen Patienten mit klinischem Ansprechen in Woche 4 hatten 48 % bereits zuvor eine Therapie mit TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 13 auf Seite 12 aufgeführt. Die Ergebnisse zur klinischen Remission waren weitgehend konstant, unabhängig davon, ob früher bereits ein TNF-Antagonist verabreicht wurde.

Adalimumab verringerte im Vergleich zu Placebo krankheitsbezogene Klinikaufenthalte und Operationen in Woche 56 signifikant.

Bei den Patienten, die bis Woche 4 nicht angesprochen hatten, zeigte sich bei 43 % der mit Humira behandelten Patienten in Woche 12 eine Wirkung im Vergleich zu 30 % der Placebo-Patienten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Die Fortsetzung der Therapie über die 12. Woche hinaus zeigte keine signifikant höhere Ansprechrate (siehe Abschnitt 4.2).

117 von 276 Patienten aus der MC-Studie I und 272 von 777 aus den MC-Studien II und III wurden mindestens 3 Jahre in einer offenen Studie mit Adalimumab weiterbehandelt. 88 bzw. 189 Patienten blieben weiterhin in klinischer Remission. Ein klinisches Ansprechen (CR-100) wurde bei 102 bzw. 233 Patienten erhalten.

Lebensqualität

In der MC-Studie I und der MC-Studie II zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im krankheitsspezifischen IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-Gesamtscore in Woche 4 bei Patienten, die in die Humira-Gruppen 80/40 mg

Tabelle 12
Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)

	MC-Studie I: Influximab-naive Patienten			MC-Studie II: Influximab-erfahrene Patienten	
	Placebo n = 74	Humira 80/40 mg n = 75	Humira 160/80 mg n = 76	Placebo n = 166	Humira 160/80 mg n = 159
Woche 4					
Klinische Remission	12 %	24 %	36 %*	7 %	21 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

Alle p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der Zahlen für Humira versus Placebo

* p < 0,001

** p < 0,01

Tabelle 13
Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens (Prozent der Patienten)

	Placebo	40 mg Humira jede zweite Woche	40 mg Humira jede Woche
Woche 26	n = 170	n = 172	n = 157
Klinische Remission	17 %	40 % [*]	47 % [*]
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 % [*]	52 % [*]
Patienten in Steroid-freier Remission für ≥ 90 Tage ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
Woche 56	n = 170	n = 172	n = 157
Klinische Remission	12 %	36 % [*]	41 % [*]
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 % [*]	48 % [*]
Patienten in Steroid-freier Remission für ≥ 90 Tage ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Humira versus Placebo
 ** $p < 0,02$ bezogen auf den Vergleich der Zahlen für Humira versus Placebo
^a Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

und 160/80 mg randomisiert wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dasselbe zeigte sich in der MC-Studie III in Woche 26 und 56 in den Adalimumab-Behandlungsgruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Psoriasis

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis (≥ 10 % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12 oder ≥ 10) untersucht, die Kandidaten für eine systemische Therapie oder Phototherapie in randomisierten Doppelblindstudien waren. Von den in die Psoriasis-Studien I und II aufgenommenen Patienten hatten 73 % zuvor schon eine systemische Therapie oder Phototherapie erhalten.

In der Psoriasis-Studie I (REVEAL) wurden 1.212 Patienten innerhalb von drei Behandlungsperioden untersucht. In Periode A erhielten die Patienten Placebo oder eine Induktionsdosis von 80 mg Humira, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis. Nach 16 Behandlungswochen traten Patienten mit mindestens PASI-75-Ansprechen (Verbesserung des PASI-Wertes um mindestens 75 % im Vergleich zum Ausgangswert) in Periode B ein und erhielten 40 mg Humira unverblindet jede zweite Woche. Patienten, die bis Woche 33 mindestens ein PASI-75-Ansprechen aufrechterhielten und ursprünglich in Periode A randomisiert der aktiven Therapie zugeteilt worden waren, wurden in Periode C erneut randomisiert und erhielten 40 mg Humira jede zweite Woche oder Placebo für weitere 19 Wochen. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 18,9, und der Ausgangswert im *Physician's Global Assessment* (PGA) lag im Bereich zwischen „mittelschwer“ (53 % der Studienteilnehmer), „schwer“ (41 %) und „sehr schwer“ (6 %).

In der Psoriasis-Studie II (CHAMPION) wurden die Verträglichkeit und Wirksamkeit von

Humira im Vergleich zu Methotrexat und Placebo bei 271 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von 16 Wochen entweder Placebo oder Methotrexat in einer Anfangsdosis von 7,5 mg und nachfolgender Dosisescalation auf eine Maximaldosis von bis zu 25 mg bis Woche 12, oder eine Humira-Induktionsdosis von 80 mg, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche (beginnend eine Woche nach der Induktionsdosis). Es liegen keine Daten eines Vergleichs von Humira und Methotrexat über einen Behandlungszeitraum von mehr als 16 Wochen vor. Patienten, die Methotrexat erhielten und nach 8 und/oder 12 Wochen mindestens ein PASI-50-Ansprechen erreicht hatten, erhielten keine weitere Dosisescalation. Für alle Behandlungsgruppen zusammen betrug der durchschnittliche Ausgangswert des PASI 19,7 und der Ausgangswert des PGA lag im Bereich zwischen „leicht“ (< 1 %), „mittelschwer“ (48 %), „schwer“ (46 %) und „sehr schwer“ (6 %).

Patienten, die an allen Phase-II- und Phase-III-Studien teilnahmen, konnten in eine offene Fortsetzungsstudie aufgenommen werden, in der Humira mindestens weitere 108 Wochen verabreicht wurde.

Ein primärer Endpunkt der Psoriasis-Studien I und II war der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert ein PASI-75-Ansprechen erzielten (siehe Tabelle 14 und Tabelle 15 auf Seite 13).

Tabelle 14
Psoriasis-Studie I (REVEAL)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo	Humira 40 mg jede zweite Woche
	n = 398	n = 814
	n (%)	n (%)
\geq PASI-75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b

	Placebo	Humira 40 mg jede zweite Woche
	n = 398	n = 814
	n (%)	n (%)
PASI-100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: erscheinungsfrei/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet
^b $p < 0,001$; Humira vs. Placebo

In der Psoriasis-Studie I erfuhren 28 % der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen gezeigt hatten und in Woche 33 bei der erneuten Randomisierung der Placebogruppe zugeteilt worden waren, einen „Verlust des adäquaten Ansprechens“ (PASI-Wert nach Woche 33 bzw. in oder vor Woche 52, der im Vergleich zum Studienbeginn zu einem geringeren Ansprechen als PASI-50 führte bei einer gleichzeitigen Zunahme des PASI-Wertes um mindestens 6 Punkte im Vergleich zu Woche 33), im Vergleich zu 5 % der Patienten, die weiterhin Humira erhielten ($p < 0,001$). Von den Patienten, welche nach der erneuten Randomisierung auf Placebo einen Verlust des adäquaten Ansprechens zeigten und anschließend in die offene Fortsetzungsperiode eingeschlossen wurden, erzielten 38 % (25/66) bzw. 55 % (36/66) nach 12 bzw. 24 Wochen aktiver Therapie wieder ein PASI-75-Ansprechen.

Insgesamt 233 Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen in Woche 16 und Woche 33 gezeigt hatten, erhielten in der Psoriasis-Studie I für 52 Wochen eine Humira Dauertherapie und wurden mit Humira in der offenen Fortsetzungsstudie weiterbehandelt. Das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, war bei diesen Patienten nach weiteren 108 offenen Behandlungswochen (insgesamt 160 Wochen) 74,7 % bzw. 59,0 %. In einer *Non Responder Imputation*- (NRI)-Analyse, in der alle Patienten als *Non-Responder* betrachtet wurden, die aus der Studie aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit ausschieden oder bei denen die Dosis erhöht wurde, betrug bei diesen Patienten das PASI-75-Ansprechen bzw. das PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, nach weiteren 108 Wochen der offenen Fortsetzungsbehandlung (insgesamt 160 Wochen) 69,6 % bzw. 55,7 %.

Insgesamt 347 Patienten, die dauerhaft ansprachen, nahmen an einer Analyse einer Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer offenen Fortsetzungsstudie teil. Während der Phase der Behandlungsunterbrechung kehrten die Psoriasis-Symptome im Verlauf der Zeit mit einer durchschnittlichen Rückfallzeit von etwa 5 Monaten zurück (Verminderung des PGA auf „mittelschwer“ oder schlechter). Keiner dieser Patienten erfuhr einen *Rebound*-Effekt während der Unterbrechungsphase. Insgesamt 76,5 % (218/285) der Patienten,

Tabelle 15
Psoriasis-Studie II (CHAMPION)
Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen

	Placebo n = 53 n (%)	Methotrexat n = 110 n (%)	Humira 40 mg jede zweite Woche 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: erscheinungsfrei/ minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 Humira vs. Placebo
^b p < 0,001 Humira vs. Methotrexat
^c p < 0,01 Humira vs. Placebo
^d p < 0,05 Humira vs. Methotrexat

die in die Phase eintraten, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, hatten 16 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung ein PGA-Ansprechen, definiert als PGA „erscheinungsfrei“ oder „minimal“, unabhängig davon, ob sie während des Absetzens einen Rückfall hatten (69,1 % [123/178] bzw. 88,8 % [95/107] für Patienten, die während der Phase der Behandlungsunterbrechung einen Rückfall erlitten bzw. keinen Rückfall hatten). Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil in der Phase, in der die Behandlung wiederaufgenommen wurde, beobachtet wie vor der Behandlungsunterbrechung.

Signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert im Vergleich zu Placebo (Studien I und II) und Methotrexat (Studie II) wurden anhand des DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) zu Woche 16 festgestellt. In Studie I verbesserten sich die Summenwerte der körperlichen und mentalen SF-36-Komponenten im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant.

In einer offenen Fortsetzungsstudie mit Patienten, bei denen wegen eines PASI-Ansprechens von unter 50 % die Dosis von 40 mg jede zweite Woche auf 40 mg wöchentlich gesteigert wurde, ergab eine Auswertung 12 Wochen nach der Dosiseskalation, dass 93 von 349 Patienten (26,6 %) wieder ein PASI-75-Ansprechen erzielten.

Immunogenität

Die Bildung von Anti-Adalimumab-Antikörpern ist mit einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab verbunden. Zwischen der Anwesenheit von Anti-Adalimumab-Antikörpern und dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen gibt es keinen offensichtlichen Zusammenhang.

Patienten der RA-Studien I, II und III wurden zu mehreren Zeitpunkten während der Monate 6 bis 12 auf Anti-Adalimumab-Antikörper untersucht. In den pivotalen Studien wurden bei 58 von 1.053 (5,5 %) mit Adalimumab behandelten Patienten Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt, im Vergleich zu 2 von 370 (0,5 %) Patienten unter Placebo. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 12,4 %, im Vergleich zu einer Häufigkeit

von 0,6 % bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis wurden Anti-Adalimumab-Antikörper bei 27/171 (15,8 %) Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 22/86 (25,6 %) im Vergleich zu 5/85 (5,9 %) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden bei 38 von 376 Patienten (10 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 13,5 % (24 von 178 Patienten) im Vergleich zu 7 % (14 von 198 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis wurden bei 17 von 204 Patienten (8,3 %) Anti-Adalimumab-Antikörper unter Behandlung mit Adalimumab festgestellt. Bei Patienten ohne gleichzeitige Methotrexatbehandlung betrug die Häufigkeit 8,6 % (16 von 185 Patienten) im Vergleich zu 5,3 % (1 von 19 Patienten) bei Kombination von Adalimumab mit Methotrexat.

Bei Patienten mit Morbus Crohn, die mit Adalimumab behandelt wurden, wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) Anti-Adalimumab-Antikörper identifiziert.

Bei 77 von 920 Psoriasis-Patienten (8,4 %) wurden unter Adalimumab-Monotherapie Anti-Adalimumab-Antikörper festgestellt.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Adalimumab langfristig als Monotherapie erhielten und die an einer Studie teilnahmen, in der die Therapie unterbrochen und wieder aufgenommen wurde, war der Anteil an Antikörpern gegen Adalimumab nach Wiederaufnahme der Behandlung ähnlich (11 von 482 Patienten; 2,3 %) wie der Anteil, der vor dem Absetzen beobachtet wurde (11 von 590 Patienten; 1,9 %).

Da die Immunogenitäts-Analysen produktspezifisch sind, ist ein Vergleich mit den Antikörperraten anderer Produkte nicht sinnvoll.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Verpflichtung, Studienergebnisse mit

Humira in allen Untergruppen der pädiatrischen Population mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis einzureichen, verzichtet (Informationen zur Anwendung bei Kindern siehe Abschnitt 4.2).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Population bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis einzureichen, ausgesetzt (Informationen zur Anwendung bei Kindern siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis von 40 mg waren die Resorption und Verteilung von Adalimumab langsam. Die maximalen Serumkonzentrationen wurden ungefähr 5 Tage nach Verabreichung erreicht. Die auf Grundlage von drei Studien geschätzte, durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Adalimumab betrug nach Gabe einer einzelnen subkutanen Dosis von 40 mg 64 %. Nach intravenösen Einzeldosen von 0,25 bis 10 mg/kg waren die Konzentrationen proportional zur Dosis. Bei Dosen von 0,5 mg/kg (~ 40 mg) lag die Clearance zwischen 11 und 15 ml/h, das Verteilungsvolumen (V_{ss}) betrug 5 bis 6 Liter, und die mittlere terminale Halbwertszeit lag bei ungefähr zwei Wochen. Die Adalimumab-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit mehrerer Patienten mit rheumatoider Arthritis lagen zwischen 31 % und 96 % der Serumkonzentrationen.

Nach subkutaner Verabreichung von 40 mg Humira jede zweite Woche an erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) betrug die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen ca. 5 µg/ml (ohne gleichzeitige Gabe von Methotrexat) bzw. 8–9 µg/ml (in Kombination mit Methotrexat). Im *Steady-State* erhöhten sich die Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel nach subkutaner Verabreichung von 20, 40 und 80 mg entweder jede zweite oder jede Woche ungefähr proportional zur Dosis.

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m² (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) betrug die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) und 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit Morbus Crohn wurde mit der Induktionsdosis von 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg Humira in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca. 5,5 µg/ml während der Einleitungstherapie erreicht. Mit einer Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 wurde eine Talkonzentration im Serum von ca. 12 µg/ml während der Induktionsphase erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca. 7 µg/ml bei Patienten mit Morbus Crohn, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen (Injektor, vorgefüllt/FertigPEN)



Bei Psoriasis-Patienten betrug unter der Monotherapie mit 40 mg Adalimumab jede zweite Woche die mittlere *Steady-State*-Talskonzentration 5 µg/ml.

Pharmakokinetische Analysen anhand des Datenbestandes von über 1.300 RA-Patienten ergaben eine Tendenz zu einer höheren scheinbaren Adalimumab-*Clearance* bei steigendem Körpergewicht. Nach Korrektur hinsichtlich der Gewichtsunterschiede schien der Einfluss von Geschlecht und Alter auf die Adalimumab-*Clearance* gering zu sein. Die Serumkonzentrationen an freiem, nicht an Anti-Adalimumab-Antikörper (AAA) gebundenem Adalimumab waren niedriger bei Patienten mit messbaren AAA. Humira wurde nicht bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund von Studien zur Einzeldosistoxizität, Toxizität bei Mehrfachgabe und Genotoxizität lassen die nicht aus klinischen Studien gewonnenen Daten keine besondere Gefahr für Menschen erkennen.

Eine Studie zur Toxizität der embryofetalen/perinatalen Entwicklung wurde bei Cynomolgus-Affen mit 0,30 und 100 mg/kg (9–17 Affen/Gruppe) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine Schädigung der Feten durch Adalimumab. Weder Kanzerogenitätsstudien noch eine Standardstudie zur Fertilität und Postnataltoxizität wurden mit Adalimumab durchgeführt, da entsprechende Modelle für einen Antikörper mit begrenzter Kreuzreaktivität mit Nagetier-TNF nicht vorhanden sind und die Entwicklung neutralisierender Antikörper bei Nagetieren fehlt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Inkompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten:

Packungen mit:

- 1 vorgefüllter Pen mit 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.

- 2 vorgefüllte Pens mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 vorgefüllte Pens mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 vorgefüllte Pens mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Humira 40 mg Injektionslösung enthält keine Konservierungsmittel. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House
Vanwall Business Park
Vanwall Road
Maidenhead
Berkshire
SL6 4XE
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/256/007
EU/1/03/256/008
EU/1/03/256/009
EU/1/03/256/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
8. September 2003
Datum der letzten Verlängerung:
8. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2011

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin