

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Durchstechflasche mit 0,8 ml 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.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 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 Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### Dosierung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis 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.

## Pädiatrische Patienten

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (2 bis 12 Jahre)

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 – 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosis von Humira 24 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Einzeldosis von 20 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren) und bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 4 bis 12 Jahren), die jede zweite Woche subkutan injiziert wird. Das Injektionsvolumen wird auf Basis der Körpergröße und des Körpergewichts des Patienten ausgewählt (Tabelle 1).

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

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	0,4	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	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
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	0,7	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)

### 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.

Für die Verabreichung einer vollen 40-mg-Dosis stehen den Patienten auch ein Pen mit 40 mg und eine Fertigspritze mit 40 mg zur Verfügung.

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.

In dieser Indikation findet sich bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen < 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 40 mg in Woche 0, gefolgt von 20 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann eine Dosis von 80 mg in Woche 0 (Dosis kann als zwei Injektionen innerhalb eines Tages verabreicht werden), 40 mg in Woche 2 gegeben werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 20 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 20 mg Humira jede Woche profitieren.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen $\geq 40$ kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 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), 80 mg in Woche 2 gegeben werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg Humira jede Woche profitieren.

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

Für die Verabreichung einer vollen 40-mg-Dosis stehen den Patienten auch ein Pen mit 40 mg und eine Fertigspritze mit 40 mg zur Verfügung.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung.

#### Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

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

#### Art der Verabreichung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (aufgelistet in Abschnitt 6.1).

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-Antagonisten 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 Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate 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 Hochrisikogebiete von Tuberkulose oder von endemischen Mykosen wie z. B. Histoplasmosis, 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, Legionellose 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, einschließlich Reaktivierung und Tuberkulose-Neuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extra-pulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulose-Fälle.

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 Personen 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 und Ergebnisse 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).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkulose-Prophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulose-Test mehrere oder signifikante

Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde. Trotz Tuberkulose-Prophylaxe sind Fälle von Tuberkulose-Reaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut Tuberkulose.

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

#### *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-Antagonisten 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 einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

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 Optikusneuritis, 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 Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

## Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

## 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 langfristig 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-Antagonisten (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-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepato-splenenalen 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-splenenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenenalen 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. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei

Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder Kolonkrebs beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder Kolonkarzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder Kolonkarzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

### 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 Pneumokokkenimpfstoff 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 pädiatrischen Patienten 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. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen zu impfen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten 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 dekompensierten 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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

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).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen 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 Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,5 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

### Pädiatrische Patienten

Zu Impfungen siehe oben.

## **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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische 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 liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten 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.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

##### Stillzeit

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.

##### Fertilität

Präklinische Daten von Adalimumab zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

#### **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**

Humira wurde bei 8.152 Patienten in pivotalen kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten und länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

sowie Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder mit Psoriasis. Die Daten in Tabelle 2 basieren auf den pivotalen kontrollierten Studien und umfassen 5.312 mit Humira behandelte Patienten und 3.133 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten, und Spontanmeldungen.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 6,2 % in der Humira-Gruppe und 5,7 % in der Kontroll-Gruppe.

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistische Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

#### Pädiatrische Patienten

##### *Unerwünschte Ereignisse bei pädiatrischen Patienten*

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

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung an Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung aus der Phase nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 2 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 nicht bekannt – kann aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden) dargestellt. 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.



<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup>
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustulöse Psoriasis) <sup>1)</sup> , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasia (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie <sup>1)</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> , Angioödem <sup>1)</sup> , kutane Vaskulitis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	Lupus-ähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)



Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>
	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, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

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

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 13,6 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,6 % 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 bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,44 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern 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 extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystis-Infektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

## Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während Studien mit Humira bei juvenilen idiopathischen Arthritis-Patienten wurden bei 203 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit einer Exposition von 605,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 Patienten mit einer Exposition von 258,9 Patientenjahren während einer klinischen Studie mit Humira bei Kindern mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,3; 10,8) pro 1000 Patientenjahren bei 4.622 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 5,9 (2,9; 11,8) pro 1000 Patientenjahren bei 2.828 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,1 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 9,8 (6,7; 14,4) pro 1000 Patientenjahren bei den mit Humira behandelten Patienten und 4,4 (2,0; 9,8) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,6 (1,3; 5,5) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,7 (0,1; 5,2) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 0,8 (0,2; 3,0) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten und 1,5 (0,4; 5,9) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 5.611 eingeschlossenen Patienten und über 23.551 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1000 Patientenjahren. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 10,4 pro 1000 Patientenjahren, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,3 pro 1000 Patientenjahren.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung. Für nicht-melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen 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 von 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.

## Hepatobiliäre Ereignisse

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

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. In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Lebersversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Lebersversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

## Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

## **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  $\text{IC}_{50}$  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 Serumzytokine (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.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF- $\alpha$ -Expression). Endoskopie-Studien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (JIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden).

### JIA-I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallel-Gruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (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-behandelte 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  $24 \text{ mg/m}^2$  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 3 dargestellt.

**Tabelle 3**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien,  $\geq 2$  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.

**Tabelle 4**  
**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 <sup>a</sup> (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

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

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

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

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).

## JIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 - < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion für mindestens 24 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

## Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen

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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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 wöchentlich 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 10 Jahre 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  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten 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 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	RA-Studie I <sup>a**</sup>		RA-Studie II <sup>a**</sup>		RA-Studie III <sup>a**</sup>	
	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Humira jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX=Methotrexat

\*\*p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

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 Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsperiode der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden

81 Patienten für 10 Jahre mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrates 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 6).

**Tabelle 6**  
**ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
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
<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.						

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 statistisch 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 7).



Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang anhält. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 7**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Humira/MTX (95 % Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
Gesamt- <i>Sharp-Score</i>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<i>Erosion Score</i>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
<i>JSN<sup>d</sup> Score</i>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt- <i>Sharp-Score</i>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
<i>Erosion Score</i>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
<i>JSN Score</i>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

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*) gefunden. 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 bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 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 anhielt.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 bis einschließlich 17 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (PCDAI)-Score  $> 30$ , eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht ( $< 40$  kg oder  $\geq 40$  kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximabtherapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten  $\geq 40$  kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten  $< 40$  kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 9).

<b>Tabelle 9</b>		
<b>Erhaltungsdosis</b>		
<b>Patientengewicht</b>	<b>Niedrige Dosis</b>	<b>Standarddosis</b>
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 11.

<b>Tabelle 10</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

<b>Tabelle 11</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>	<b>n = 33</b>	<b>n = 38</b>	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	<b>n = 60</b>	<b>n = 57</b>	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>	<b>n = 15</b>	<b>n = 21</b>	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zu Studienbeginn wurden im Body Mass Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet

### Morbus Crohn bei Erwachsenen

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI  $\geq$  220 und  $\leq$  450)) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva 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 gegenüber 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  $\geq$  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.

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

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-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

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 TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 13 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.

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

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Humira jede zweite Woche</b>	<b>40 mg Humira jede Woche</b>
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

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 einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine 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 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.

#### 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.

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.

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.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

Nach subkutaner Verabreichung von 24 mg/m<sup>2</sup> (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die 4 bis 17 Jahre alt waren, 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 JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Humira/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) und 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2 abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren (±SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrug für Patienten ≥ 40 kg (160/80 mg) 15,7 ± 6,6 µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg) 10,6 ± 6,1 µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrug zu Woche 52 die mittleren (±SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab 9,5 ± 5,6 µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und 3,5 ± 2,2 µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung von jeder zweiten Woche auf wöchentlich) betrug die mittleren (±SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52 15,3 ± 11,4 µg/ml (40/20 mg, wöchentlich) bzw. 6,7 ± 3,5 µg/ml (20/10 mg, wöchentlich).

### Erwachsene

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<sub>ss</sub>) 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) betragen 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.

### Elimination

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.

### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht 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. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Humira 40 mg Injektionslösung in der Einzel-Durchstechflasche (Glasart I), ausgestattet mit Gummistopfen, Aluminiumbördelkappe und Plastikkappe.

1 Packung mit 2 Faltschachteln; jede enthält:  
1 Durchstechflasche (0,8 ml sterile Lösung), 1 leere sterile Injektionsspritze, 1 Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfer.

## **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**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003

Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel ist auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar. <http://www.ema.europa.eu>

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml 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 in Fertigspritze.

## **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 Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 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 Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

## Axiale Spondyloarthritis

### Ankylosierende Spondylitis (AS)

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

### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

### 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.

### Psoriasis

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

### Morbus Crohn

Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

### Colitis ulcerosa

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

### Dosierung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, 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 Immunsuppressiva) optimiert werden.

### 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.

### Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis 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.

## 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.

## Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem 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 Verkürzung des Dosierungsintervalls 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.

## Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die 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. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

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

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

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Humira nicht fortgesetzt werden.

## Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

## Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

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

## Pädiatrische Patienten

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (2 bis 12 Jahre)

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 – 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosis von Humira 24 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Einzeldosis von 20 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren) und bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 4 bis 12 Jahren), 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 und Jugendlichen steht für Patienten, denen weniger als die gesamte Dosis von 40 mg verabreicht werden soll, zur Verfügung.

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

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	0,4	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	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6			
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	0,7	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)

#### 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.

In dieser Indikation findet sich bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 - 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen < 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 40 mg in Woche 0, gefolgt von 20 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 80 mg in Woche 0 (Dosis kann als zwei Injektionen innerhalb eines Tages verabreicht werden), 40 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 20 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 20 mg Humira jede Woche profitieren.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ≥ 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 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), 80 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg Humira jede Woche profitieren.

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 - 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich ankylosierender Spondylitis

Bei Kindern findet sich in den Indikationen, ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keine relevante Anwendung von Humira.

### Art der Verabreichung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Für Patienten, die weniger als die volle 40-mg-Dosis benötigen, steht eine Durchstechflasche mit 40 mg zur Verfügung.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (aufgelistet in Abschnitt 6.1).

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-Antagonisten 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 Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate 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 Hochrisikogebiete 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, Legionellose 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, einschließlich Reaktivierung und Tuberkulose-Neuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extra-pulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulose-Fälle.

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 Personen 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 und Ergebnisse 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).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkulose-Prophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulose-Test mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde. Trotz Tuberkulose-Prophylaxe sind Fälle von Tuberkulose-Reaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut Tuberkulose.

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

### *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-Antagonisten 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 einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

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 Optikusneuritis, 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 Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### 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-Antagonisten (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-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen 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 hepatosplenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepatosplenalen 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. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder Kolonkrebs beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder Kolonkarzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder Kolonkarzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

### 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 Pneumokokkenimpfstoff 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 pädiatrischen Patienten 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. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen zu impfen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten 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 dekompensierten 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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

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).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen 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 Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,5 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

## Pädiatrische Patienten

Zu Impfungen siehe oben.

## **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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische 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 liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten 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.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### Stillzeit

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.

### Fertilität

Präklinische Daten von Adalimumab zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

## **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**

Humira wurde bei 8.152 Patienten in pivotalen kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis sowie Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Psoriasis. Die Daten in Tabelle 2 basieren auf den pivotalen kontrollierten Studien und umfassen 5.312 mit Humira behandelte Patienten und 3.133 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten, und Spontanmeldungen.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Humira-Gruppe und 6,2 % in der Kontroll-Gruppe.

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistische Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

### Pädiatrische Patienten

#### *Unerwünschte Ereignisse bei pädiatrischen Patienten*

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung an Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung aus der Phase nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 2 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 nicht bekannt – kann aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden) dargestellt. 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.





<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup>
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma,

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
		arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
Leber- und Gallenerkrankungen*	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustulöse Psoriasis) <sup>1)</sup> , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasia (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie <sup>1)</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> , Angioödem <sup>1)</sup> , kutane Vaskulitis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematodes
	Selten	Lupus-ähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>
	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, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

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

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 13,6 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,6 % 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 bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,44 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern 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 extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystis-Infektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

## Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während Studien mit Humira bei juvenilen idiopathischen Arthritis-Patienten wurden bei 203 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit einer Exposition von 605,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 258,9 Patientenjahren während einer klinischen Studie mit Humira bei Kindern mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,3; 10,8) pro 1000 Patientenjahren bei 4.622 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 5,9 (2,9; 11,8) pro 1000 Patientenjahren bei 2.828 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,1 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 9,8 (6,7; 14,4) pro 1000 Patientenjahren bei den mit Humira behandelten Patienten und 4,4 (2,0; 9,8) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,6 (1,3; 5,5) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,7 (0,1; 5,2) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 0,8 (0,2; 3,0) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten und 1,5 (0,4; 5,9) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 5.611 eingeschlossenen Patienten und über 23.551 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1000 Patientenjahren. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 10,4 pro 1000 Patientenjahren, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,3 pro 1000 Patientenjahren.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung. Für nicht-melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen 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 von 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.

## Hepatobiliäre Ereignisse

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

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.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Lebersversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Lebersversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

## Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

## **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  $\text{IC}_{50}$  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 Serumzytokine (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.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF- $\alpha$ -Expression). Endoskopie-Studien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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 wöchentlich 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 10 Jahre 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  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin



und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten 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 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	RA-Studie I <sup>a**</sup>		RA-Studie II <sup>a**</sup>		RA-Studie III <sup>a**</sup>	
	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Humira jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX=Methotrexat

\*\*p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

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 Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsperiode der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über

5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten für 10 Jahre mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

In der RA-Studie IV war die ACR-20-Ansprechrates 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-Ansprechrates.

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 4).

**Tabelle 4**  
**ACR-Ansprechrates in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>MTX n=257</b>	<b>Humira n=274</b>	<b>Humira/MTX n=268</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
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
<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.						

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 statistisch 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 5).

Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang anhält. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 5**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Humira/MTX (95 % Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
Gesamt- <i>Sharp-Score</i>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<i>Erosion Score</i>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
<i>JSN<sup>d</sup> Score</i>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Gesamt- <i>Sharp-Score</i>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
<i>Erosion Score</i>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
<i>JSN Score</i>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

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*) gefunden. 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 bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 520 Wochen (120 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 anhielt.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (JIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis).

### JIA-I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallel-Gruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (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-behandelte 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/m<sup>2</sup> 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 7 dargestellt.

**Tabelle 7**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien,  $\geq 2$  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.

**Tabelle 8**  
**Pädiatisches ACR-30-Ansprechen in der JIA-Studie**

Studienarm	MTX		Ohne MTX	
Phase				
OL-LI 16 Wochen				
pädiatisches 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 <sup>a</sup> (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

<sup>a</sup> pädiatisches ACR-30/50/70-Ansprechen in Woche 48 war signifikant größer als bei mit Placebo behandelten Patienten

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

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

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).

## JIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 - < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion für mindestens 24 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betragen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

## Axiale Spondyloarthritis

### Ankylosierende Spondylitis (AS)

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 Patienten 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 aufrechterhalten (Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I**  
**Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

<b>Ansprechen</b>	<b>Placebo n=107</b>	<b>Humira n=208</b>
<b>ASAS<sup>a</sup>-20</b>		
Woche 2	16 %	42 %***
Woche 12	21 %	58 %***
Woche 24	19 %	51 %***
<b>ASAS-50</b>		
Woche 2	3 %	16 %***
Woche 12	10 %	38 %***
Woche 24	11 %	35 %***
<b>ASAS-70</b>		
Woche 2	0 %	7 %**
Woche 12	5 %	23 %***
Woche 24	8 %	24 %***
<b>BASDAI<sup>b</sup>-50</b>		
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

<sup>a</sup> *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

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

Mit Humira behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten 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.

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

In einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde Humira in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] war 6,4 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 6,5 für Placebopatienten, die auf  $\geq 1$  nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag.

Zu Studienbeginn wurden dreiunddreißig (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Humira 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (Tabelle 10).

**Tabelle 10**

#### **Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nicht-röntgenologischer axialer SpA-Studie – Verringerung der Anzeichen und Symptome**

<b>Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)</b>	<b>Placebo n = 94</b>	<b>Humira n = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS partielle Remission	5 %	16 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**

<sup>a</sup> ASAS = Assessments in Spondyloarthritis

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

\*\*\*, \*\*, \* statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  bzw.  $< 0,05$  für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung des HAQ-S und SF-36 Fragebogens geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Humira von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant größere Verbesserung im HAQ-S-Gesamt-Score und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)).

#### 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 Basistherapeutika (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.

**Tabelle 11**  
**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 % <sup>***</sup>	16 %	39 % <sup>*</sup>
Woche 24	15 %	57 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 % <sup>***</sup>	2 %	25 % <sup>***</sup>
Woche 24	6 %	39 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 % <sup>***</sup>	0 %	14 % <sup>*</sup>
Woche 24	1 %	23 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt

<sup>\*\*\*</sup> p < 0,001 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

<sup>\*</sup> p < 0,05 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

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 Placebo 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 Gelenkerzörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± Standardabweichung). Diese betrug 0,8 ± 2,5 bei der Placebo-Gruppe (zu Woche 24) im Vergleich zu 0,0 ± 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.

## Psoriasis

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10$  % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) 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-Psoriasis-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 Tabellen 12 und 13).

**Tabelle 12**  
**Psoriasis-Studie I (REVEAL)**  
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> n=398 n (%)	<b>Humira 40 mg jede zweite Woche</b> n=814 n (%)
<b>≥ PASI-75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI-100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

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

**Tabelle 13**  
**Psoriasis-Studie II (CHAMPION)**  
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> n=53 n (%)	<b>Methotrexat</b> n=110 n (%)	<b>Humira 40 mg jede zweite Woche</b> n=108 n (%)
<b>≥ PASI-75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI-100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

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

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, 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 Dosisescalation, dass 93 von 349 Patienten (26,6 %) wieder ein PASI-75-Ansprechen erzielten.

### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI  $\geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva 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 gegenüber 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  $\geq 70$ ), 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 14 aufgeführt.

**Tabelle 14**  
**Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-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

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 TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 15 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.

**Tabelle 15**  
**Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Humira jede zweite Woche</b>	<b>40 mg Humira jede Woche</b>
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

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 einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine 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 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.

## Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 bis einschließlich 17 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximabtherapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 16).

<b>Tabelle 16</b>		
<b>Erhaltungsdosis</b>		
<b>Patientengewicht</b>	<b>Niedrige Dosis</b>	<b>Standarddosis</b>
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 18.

<b>Tabelle 17</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

<b>Tabelle 18</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 33</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 38</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>	<b>n = 33</b>	<b>n = 38</b>	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	<b>n = 60</b>	<b>n = 57</b>	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>	<b>n = 15</b>	<b>n = 21</b>	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zu Studienbeginn wurden im Body Mass Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

### Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-Studie I wurden 390 Patienten, die TNF-Antagonisten naïv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ) wurde in Woche 8 bewertet.



In der UC-Studie II erhielten 248 Patienten 160 mg Humira in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Humira in Woche 8 in der UC-Studie I (18 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo;  $p=0,031$ ) und UC-Studie II (17 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo;  $p=0,019$ ). In der UC-Studie II waren unter Humira-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-Studie II.

**Tabelle 19**  
**Ansprechen, Remission und Mukosa-Heilung in der UC-Studie II**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

	Placebo	HUMIRA 40 mg jede zweite Woche
Woche 52	<b>n=246</b>	<b>n=248</b>
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosa-Heilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	6 % (n=140)	13 %* (n=150)
Woche 8 und 52		
Andauerndes Ansprechen	12 %	24 %**
Andauernde Remission	4 %	8 %*
Andauernde Mukosa-Heilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet Mayo Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ;

\*  $p < 0,05$  für HUMIRA *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

\*\* $p < 0,001$  für HUMIRA *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

<sup>a</sup> Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Bei annähernd 40 % Patienten der UC-Studie II versagte zuvor die anti-TNF-Behandlung mit Infliximab. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die anti-TNF naïv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-Studien I und II hatten die Option, ihre Teilnahme in einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie zu verlängern. Bei Wirkverlust nach einem Jahr der Behandlung oder länger könnten Patienten von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg wöchentlich profitieren (siehe 4.2).

## 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 wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) 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.

## Pädiatrische Patienten

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in allen Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis, einzureichen, verzichtet (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei Colitis ulcerosa, einzureichen, ausgesetzt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

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/m<sup>2</sup> (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die 4 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102 % CV) und  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Humira/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101 % CV) und  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

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

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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2 abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrug für Patienten  $\geq 40$  kg (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrug zu Woche 52 die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung von jeder zweiten Woche auf wöchentlich)

betragen die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, wöchentlich) bzw.  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca.  $12 \mu\text{g/ml}$  während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca.  $8 \mu\text{g/ml}$  bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

### Elimination

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.

### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht 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. Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne-Fertigspritze darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25°C gelagert werden. Die Spritze muss vor Licht geschützt werden und muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wird.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Humira 40 mg Injektionslösung in Einzel-Fertigspritze (Glasart I) mit einem Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und einer Nadel mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer) zum Gebrauch durch den Patienten:

Packungen mit:

- 1 Fertigspritze (0,8 ml sterile Lösung) und 1 Alkoholtupfer in einer Blisterpackung.
- 2 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 4 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) mit je 1 Alkoholtupfer in jeweils einer Blisterpackung.
- 6 Fertigspritzen (0,8 ml sterile Lösung) 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**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/002

EU/1/03/256/003

EU/1/03/256/004

EU/1/03/256/005

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003

Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel ist auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar. <http://www.ema.europa.eu>

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Einzeldosis-Fertigspritze mit 0,8 ml 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 in Fertigspritze mit Stichschutz-System.

## **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 Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 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 Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

### Axiale Spondyloarthritis

#### Ankylosierende Spondylitis (AS)

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

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

#### 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.

#### Psoriasis

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

#### Morbus Crohn

Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

#### Colitis ulcerosa

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.



## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

### Dosierung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, 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 Immunsuppressiva) optimiert werden.

### 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.

### Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis 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.

## 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.

## Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem 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 Verkürzung des Dosierungsintervalls 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.

## Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die 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. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

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

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

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Humira nicht fortgesetzt werden.

## Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

## Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

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

## Pädiatrische Patienten

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (2 bis 12 Jahre)

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 – 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosis von Humira 24 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Einzeldosis von 20 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren) und bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 4 bis 12 Jahren), 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 und Jugendlichen steht für Patienten, denen weniger als die gesamte Dosis von 40 mg verabreicht werden soll, zur Verfügung.

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

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	0,4	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	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
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	0,7	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)

#### 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.

In dieser Indikation findet sich bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 - 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen < 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 40 mg in Woche 0, gefolgt von 20 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 80 mg in Woche 0 (Dosis kann als zwei Injektionen innerhalb eines Tages verabreicht werden), 40 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 20 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 20 mg Humira jede Woche profitieren.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ≥ 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 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), 80 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg Humira jede Woche profitieren.

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 - 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich ankylosierender Spondylitis

Bei Kindern findet sich in den Indikationen, ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keine relevante Anwendung von Humira.

### Art der Verabreichung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Für Patienten, die weniger als die volle 40-mg-Dosis benötigen, steht eine Durchstechflasche mit 40 mg zur Verfügung.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (aufgelistet in Abschnitt 6.1).

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-Antagonisten 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 Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate 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 Hochrisikogebiete 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, Legionellose 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, einschließlich Reaktivierung und Tuberkulose-Neuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extra-pulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulose-Fälle.

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 Personen 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 und Ergebnisse 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).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkulose-Prophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulose-Test mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde. Trotz Tuberkulose-Prophylaxe sind Fälle von Tuberkulose-Reaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut Tuberkulose.

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

### *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-Antagonisten 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 einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

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 Optikusneuritis, 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 Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### 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-Antagonisten (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-Antagonisten 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 einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. 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. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder Kolonkrebs beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder Kolonkarzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder Kolonkarzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.



## 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 Pneumokokkenimpfstoff 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 pädiatrischen Patienten 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. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen zu impfen.

## Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten 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 dekompensierten 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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

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).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen 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 Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,5 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

### Pädiatrische Patienten

Zu Impfungen siehe oben.

## **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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische 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 liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten 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.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

### Stillzeit

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.

### Fertilität

Präklinische Daten von Adalimumab zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

## **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**

Humira wurde bei 8.152 Patienten in pivotalen kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis sowie Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Psoriasis. Die Daten in Tabelle 2 basieren auf den pivotalen kontrollierten Studien und umfassen 5.312 mit Humira behandelte Patienten und 3.133 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten, und Spontanmeldungen.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Humira-Gruppe und 6,2 % in der Kontroll-Gruppe.

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistische Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

### Pädiatrische Patienten

#### *Unerwünschte Ereignisse bei pädiatrischen Patienten*

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung an Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung aus der Phase nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 2 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 nicht bekannt – kann aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden) dargestellt. 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.

**Tabelle 2**

**Unerwünschte Wirkungen**

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
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, Gelenkinfektionen
	Gelegentlich	neurologische Infektionen (einschließlich virale Meningitis), opportunistische Infektionen und Tuberkulose (einschließlich Kokzidioidomykose, Histoplasmose und komplexe Infektion durch Mycobacterium avium), bakterielle Infektionen, Augeninfektionen, Divertikulitis <sup>1)</sup>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)*	Häufig	Hautkrebs außer Melanom (einschließlich Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom), gutartiges Neoplasma

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup>
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>



<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig  Häufig        Gelegentlich   Selten	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)  Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustulöse Psoriasis) <sup>1)</sup> ,  Urtikaria,  Blutergüsse (einschließlich Purpura),  Dermatitis (einschließlich Ekzem),  Onychoclasia (Brechen der Nägel),  Hyperhidrose,  Alopezie <sup>1)</sup> ,  Pruritus  nächtliches Schwitzen,  Narbenbildung  Erythema multiforme <sup>1)</sup> ,  Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> ,  Angioödem <sup>1)</sup> ,  kutane Vaskulitis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig  Häufig  Gelegentlich   Selten	muskuloskelettale Schmerzen  Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)  Rhabdomyolyse,  systemischer Lupus erythematodes  Lupus-ähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig    Gelegentlich	eingeschränkte Nierenfunktion,  Hämaturie  Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig  Häufig  Gelegentlich	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)  Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>  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, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

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

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 13,6 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,6% 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 bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,44 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern 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 extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystis-Infektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während Studien mit Humira bei juvenilen idiopathischen Arthritis-Patienten wurden bei 203 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit einer Exposition von 605,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 258,9 Patientenjahren während einer klinischen Studie mit Humira bei Kindern mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,3;10,8) pro 1000 Patientenjahren bei 4.622 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 5,9 (2,9; 11,8) pro 1000 Patientenjahren bei 2.828 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,1 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 9,8 (6,7; 14,4) pro 1000 Patientenjahren bei den mit Humira behandelten Patienten und 4,4 (2,0; 9,8) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,6 (1,3; 5,5) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,7 (0,1; 5,2) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 0,8 (0,2; 3,0) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten und 1,5 (0,4; 5,9) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 5.611 eingeschlossenen Patienten und über 23.551 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1000 Patientenjahren. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 10,4 pro 1000 Patientenjahren, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,3 pro 1000 Patientenjahren.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung. Für nicht-melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung 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 von 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.

### Hepatobiliäre Ereignisse

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

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.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

### Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

## **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 IC<sub>50</sub> 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 Serumzytokine (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.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF- $\alpha$ -Expression). Endoskopie-Studien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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 wöchentlich 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 10 Jahre 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  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten 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 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	RA-Studie I <sup>a**</sup>		RA-Studie II <sup>a**</sup>		RA-Studie III <sup>a**</sup>	
	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Humira jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX=Methotrexat

\*\*p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

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 Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsperiode der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten für 10 Jahre mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

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 4).

**Tabelle 4**  
**ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

<b>Ansprechen</b>	<b>MTX n=257</b>	<b>Humira n=274</b>	<b>Humira/MTX n=268</b>	<b>p-Wert<sup>a</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>c</sup></b>
<b>ACR-20</b>						
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
<b>ACR-50</b>						
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
<b>ACR-70</b>						
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
<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.						

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 statistisch 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 5).

Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang anhält. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.



**Tabelle 5**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Humira/MTX (95 % Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
<i>Gesamt-Sharp-Score</i>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<i>Erosion Score</i>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
<i>JSN<sup>d</sup> Score</i>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<i>Gesamt-Sharp-Score</i>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
<i>Erosion Score</i>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
<i>JSN Score</i>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

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*) gefunden. 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 bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen (120 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 anhielt.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (JIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden).

### JIA-I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallel-Gruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (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-behandelte 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/m<sup>2</sup> 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 7 dargestellt.

**Tabelle 7**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien,  $\geq 2$  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.

**Tabelle 8**  
**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 <sup>a</sup> (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

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

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

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

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).

## JIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 - < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion für mindestens 24 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betrugen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

## Axiale Spondyloarthritis

### Ankylosierende Spondylitis (AS)

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 Patienten 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 aufrechterhalten (Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I**  
**Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

Ansprechen	Placebo n=107	Humira n=208
ASAS <sup>a</sup> -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 <sup>b</sup> -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

<sup>a</sup> *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

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

Mit Humira behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten 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.

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

In einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde Humira in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] war 6,4 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 6,5 für Placebopatienten, die auf  $\geq 1$  nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag.

Zu Studienbeginn wurden dreiunddreißig (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Humira 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (Tabelle 10).

**Tabelle 10**

**Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nicht-röntgenologischer axialer SpA-Studie – Verringerung der Anzeichen und Symptome**

<b>Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)</b>	<b>Placebo n = 94</b>	<b>Humira n = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS partielle Remission	5 %	16 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**

<sup>a</sup> ASAS = Assessments in Spondyloarthritis

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

\*\*\*, \*\*, \* statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  bzw.  $< 0,05$  für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung des HAQ-S und SF-36 Fragebogens geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Humira von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant größere Verbesserung im HAQ-S-Gesamt-Score und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)).

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 Basistherapeutika (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.

**Tabelle 11**  
**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 % <sup>***</sup>	16 %	39 % <sup>*</sup>
Woche 24	15 %	57 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 % <sup>***</sup>	2 %	25 % <sup>***</sup>
Woche 24	6 %	39 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 % <sup>***</sup>	0 %	14 % <sup>*</sup>
Woche 24	1 %	23 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt

\*\*\* p < 0,001 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

\* p < 0,05 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

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 Placebo 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 Gelenkzerstörung im Vergleich zu Placebo, gemessen anhand der Veränderung des mTSS zum Ausgangswert (Mittelwert ± 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.

### Psoriasis

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10$  % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) 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-Psoriasis-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 Tabellen 12 und 13).

**Tabelle 12**  
**Psoriasis-Studie I (REVEAL)**  
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> <b>n=398</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg jede zweite Woche</b> <b>n=814</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI-75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI-100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Prozentsatz Patienten mit PASI-75-Ansprechen wurde als prüfzentrumadjustierte Rate berechnet		
<sup>b</sup> p < 0,001; Humira vs. Placebo		



**Tabelle 13**  
**Psoriasis-Studie II (CHAMPION)**  
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> <b>n=53</b> <b>n (%)</b>	<b>Methotrexat</b> <b>n=110</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg jede</b> <b>zweite Woche</b> <b>n=108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI-75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI-100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 Humira vs. Placebo <sup>b</sup> p < 0,001 Humira vs. Methotrexat <sup>c</sup> p < 0,01 Humira vs. Placebo <sup>d</sup> p < 0,05 Humira vs. Methotrexat			

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, 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 Dosisescalation, dass 93 von 349 Patienten (26,6 %) wieder ein PASI-75-Ansprechen erzielten.

### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI  $\geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva 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 gegenüber 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  $\geq 70$ ), 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 14 aufgeführt.

**Tabelle 14**  
**Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-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

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 TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 15 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.

**Tabelle 15**  
**Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Humira jede zweite Woche</b>	<b>40 mg Humira jede Woche</b>
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

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 einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine 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 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.

## Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 bis einschließlich 17 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximabtherapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 16).

<b>Tabelle 16</b>		
<b>Erhaltungsdosis</b>		
<b>Patientengewicht</b>	<b>Niedrige Dosis</b>	<b>Standarddosis</b>
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 18.

<b>Tabelle 17</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

<b>Tabelle 18</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 33</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 38</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>			
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>			
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>			
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zu Studienbeginn wurden im Body Mass Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

### Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-Studie I wurden 390 Patienten, die TNF-Antagonisten naïv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-Studie II erhielten 248 Patienten 160 mg Humira in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Humira in Woche 8 in der UC-Studie I (18 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo;  $p=0,031$ ) und UC-Studie II (17 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo;  $p=0,019$ ). In der UC-Studie II waren unter Humira-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-Studie II.

**Tabelle 19**  
**Ansprechen, Remission und Mukosa-Heilung in der UC-Studie II**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

	Placebo <b>n=246</b>	HUMIRA 40 mg jede zweite Woche <b>n=248</b>
<b>Woche 52</b>		
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosa-Heilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	6 % (n=140)	13 %* (n=150)
<b>Woche 8 und 52</b>		
Andauerndes Ansprechen	12 %	24 %**
Andauernde Remission	4 %	8 %*
Andauernde Mukosa-Heilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet Mayo Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ;

\*  $p < 0,05$  für HUMIRA *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

\*\* $p < 0,001$  für HUMIRA *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

<sup>a</sup> Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Bei annähernd 40 % Patienten der UC-Studie II versagte zuvor die anti-TNF-Behandlung mit Infliximab. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die anti-TNF naïv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-Studien I und II hatten die Option, ihre Teilnahme in einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie zu verlängern. Bei Wirkverlust nach einem Jahr der Behandlung oder länger könnten Patienten von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg wöchentlich profitieren (siehe 4.2).

## 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 wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) 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.

## Pädiatrische Patienten

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in allen Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis einzureichen, verzichtet (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei Colitis ulcerosa, einzureichen, ausgesetzt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

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/m<sup>2</sup> (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), die 4 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102 % CV) und  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Humira/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101 % CV) und  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

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

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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2 abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrug für Patienten  $\geq 40$  kg (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrug zu Woche 52 die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung von jeder zweiten Woche auf wöchentlich)

betragen die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, wöchentlich) bzw.  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca.  $12 \mu\text{g/ml}$  während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca.  $8 \mu\text{g/ml}$  bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

### Elimination

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.

### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht 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. Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Eine einzelne-Fertigspritze darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25°C gelagert werden. Die Spritze muss vor Licht geschützt werden und muss entsorgt werden, wenn sie nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wird.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Humira 40 mg Injektionslösung in Einzel-Fertigspritze (Glasart I) mit Stichschutz-System zum Gebrauch durch Krankenhaus- und Pflegepersonal. Die Spritze ist aus Glas (Glasart 1) und hat einen Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und eine Nadel mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer).

Packungen mit:

1 Fertigspritze mit Stichschutz-System (0,8 ml sterile Lösung) in einer Blisterpackung und 1 Alkoholtupfer.

## **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**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/006

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. September 2003

Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJ}

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel ist auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar. <http://www.ema.europa.eu>

## 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 Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 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 Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

### Axiale Spondyloarthritis

#### Ankylosierende Spondylitis (AS)

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

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

#### 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.

#### Psoriasis

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

#### Morbus Crohn

Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira ist indiziert zur Behandlung des schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (6 – 17 Jahre alt), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie, einem Glukokortikoid und einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

#### Colitis ulcerosa

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf die konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

## 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

### Dosierung

Die Behandlung mit Humira sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Krankheitszuständen, für die Humira indiziert ist, 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 Immunsuppressiva) optimiert werden.

### 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.

### Ankylosierende Spondylitis, axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS und Psoriasis-Arthritis

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS oder bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis 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.

## 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.

## Morbus Crohn

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem 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 Verkürzung des Dosierungsintervalls 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.

## Colitis ulcerosa

Die empfohlene Induktionsdosis für Humira beträgt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die 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. Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche.

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

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

Die vorhandenen Daten legen nahe, dass ein klinisches Ansprechen gewöhnlich innerhalb von 2 bis 8 Behandlungswochen erreicht wird. Bei Patienten, die in dieser Zeit nicht ansprechen, sollte die Behandlung mit Humira nicht fortgesetzt werden.

## Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.



## Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

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

## Pädiatrische Patienten

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (2 bis 12 Jahre)

Bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 – 12 Jahren beträgt die empfohlene Dosis von Humira 24 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Einzeldosis von 20 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 2 bis < 4 Jahren) und bis zu einer maximalen Einzeldosis von 40 mg Adalimumab (für Patienten im Alter von 4 bis 12 Jahren), 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 und Jugendlichen steht für Patienten, denen weniger als die gesamte Dosis von 40 mg verabreicht werden soll, zur Verfügung.

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

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	0,4	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	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6		
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	0,7	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)

#### 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.

In dieser Indikation findet sich bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 - 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen < 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 40 mg in Woche 0, gefolgt von 20 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 80 mg in Woche 0 (Dosis kann als zwei Injektionen innerhalb eines Tages verabreicht werden), 40 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 20 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 20 mg Humira jede Woche profitieren.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen ≥ 40 kg:

Die empfohlene Induktionsdosis für Kinder und Jugendliche mit schwerem Morbus Crohn beträgt 80 mg in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann die Dosis von 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), 80 mg in Woche 2 angewendet werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann.

Nach der Induktionsbehandlung beträgt die empfohlene Dosis 40 mg als subkutane Injektion jede zweite Woche. Einige Patienten, die nur unzureichend ansprechen, können von einer Erhöhung der Dosierungshäufigkeit auf 40 mg Humira jede Woche profitieren.

Die Fortsetzung der Therapie sollte bei einem Patienten, der bis Woche 12 nicht angesprochen hat, nochmals sorgfältig überdacht werden.

In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 6 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 - 17 Jahren wurden noch nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor. In dieser Indikation findet sich bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, keine relevante Anwendung von Humira.

### Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis einschließlich ankylosierender Spondylitis

Bei Kindern findet sich in den Indikationen, ankylosierende Spondylitis und Psoriasis-Arthritis keine relevante Anwendung von Humira.

### Art der Verabreichung

Humira wird mittels subkutaner Injektion verabreicht. Die vollständige Anweisung für die Anwendung findet sich in der Packungsbeilage.

Für Patienten, die weniger als die volle 40-mg-Dosis benötigen, steht eine Durchstechflasche mit 40 mg zur Verfügung.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (aufgelistet in Abschnitt 6.1).

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-Antagonisten 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 Elimination von Adalimumab bis zu vier Monate 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 Hochrisikogebiete 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, Legionellose 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, einschließlich Reaktivierung und Tuberkulose-Neuerkrankungen, bei Patienten, die Humira erhielten. Die Berichte umfassten pulmonale und extra-pulmonale (d. h. disseminierte) Tuberkulose-Fälle.

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 Personen 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 und Ergebnisse 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).

In allen nachstehend beschriebenen Situationen sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Humira-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Bei Verdacht auf latente Tuberkulose sollte ein in der Tuberkulosebehandlung erfahrener Arzt aufgesucht werden.

Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Humira eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend den nationalen Empfehlungen begonnen werden.

Eine Tuberkulose-Prophylaxe vor Beginn der Behandlung mit Humira sollte ebenfalls bei Patienten erwogen werden, bei denen trotz negativem Tuberkulose-Test mehrere oder signifikante Risikofaktoren für Tuberkulose gegeben sind und bei Patienten mit anamnestisch bekannter latenter oder aktiver Tuberkulose, wenn unklar ist, ob eine adäquate Behandlung durchgeführt wurde. Trotz Tuberkulose-Prophylaxe sind Fälle von Tuberkulose-Reaktivierung bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, aufgetreten. Einige Patienten, die zuvor erfolgreich gegen aktive Tuberkulose behandelt worden waren, entwickelten unter der Behandlung mit Humira erneut Tuberkulose.

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

### *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-Antagonisten 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 einen TNF-Antagonisten, einschließlich Humira, erhielten und chronische Träger dieses Virus waren (d. h. HBsAg-positiv). Einige Fälle nahmen einen tödlichen Ausgang. Patienten müssen vor Beginn der Therapie mit Humira auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Patienten, die positiv auf eine Hepatitis-B-Infektion getestet wurden, sollten Rücksprache mit einem Arzt halten, der Fachkenntnisse zur Behandlung von Hepatitis B hat.

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 Optikusneuritis, 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 Erkrankungen des ZNS oder des peripheren Nervensystems vom verschreibenden Arzt sorgfältig abgewogen werden.

### Allergische Reaktionen

In klinischen Studien waren schwerwiegende allergische Reaktionen in Verbindung mit Humira selten. Nicht schwerwiegende allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Humira wurden in klinischen Studien gelegentlich beobachtet. Es gibt Berichte zum Auftreten von schwerwiegenden allergischen Reaktionen, einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, nach Verabreichung von Humira. Falls eine anaphylaktische Reaktion oder andere schwerwiegende allergische Reaktionen auftreten, sollte Humira sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

### 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-Antagonisten (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-Antagonisten ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepato-splenenalen 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-splenenalen T-Zell-Lymphome sind bei jungen Erwachsenen aufgetreten, die Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Behandlung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erhielten. Ein mögliches Risiko von Humira in Kombination mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sollte sorgfältig geprüft werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit Humira behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenenalen 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. Ebenso wurde das Auftreten von Melanomen und Merkelzellkarzinomen bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Adalimumab, behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Nach der aktuellen Datenlage ist nicht bekannt, ob eine Adalimumab-Behandlung das Risiko für die Entwicklung von Dysplasien oder Kolonkrebs beeinflusst. Alle Patienten mit Colitis ulcerosa, die ein erhöhtes Risiko für Dysplasien oder Kolonkarzinom haben (z. B. Patienten mit lange bestehender Colitis ulcerosa oder primär sklerosierender Cholangitis), oder die eine Vorgeschichte für Dysplasie oder Kolonkarzinom hatten, sollten vor der Therapie und während des Krankheitsverlaufs in regelmäßigen Intervallen auf Dysplasien untersucht werden. Die Untersuchung sollte Koloskopie und Biopsien entsprechend der nationalen Empfehlungen umfassen.

### 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 Pneumokokkenimpfstoff 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 pädiatrischen Patienten 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. Es wird empfohlen, Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, nicht vor Ablauf von 5 Monaten nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft mit Lebendimpfstoffen zu impfen.

### Dekompensierte Herzinsuffizienz

In einer klinischen Studie mit einem anderen TNF-Antagonisten wurden eine Verschlechterung einer dekompensierten Herzinsuffizienz sowie eine Erhöhung der damit einhergehenden Mortalität beobachtet. Bei mit Humira behandelten Patienten wurden ebenfalls Fälle einer Verschlechterung einer dekompensierten 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 dekompensierten 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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten

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).

Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen biologischen DMARDs (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF-Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen 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 Patienten

Die Häufigkeit von schweren Infektionen war bei mit Humira behandelten Patienten über 65 Jahren höher (3,5 %) als bei solchen unter 65 Jahren (1,5 %). Einige nahmen einen tödlichen Verlauf. Bei der Behandlung älterer Patienten sollte auf das Risiko von Infektionen besonders geachtet werden.

## Pädiatrische Patienten

Zu Impfungen siehe oben.

## **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 biologischen DMARDs oder TNF-Antagonisten“).

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

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen begrenzte klinische 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 liegen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Anwendung von Adalimumab während der Schwangerschaft könnten wegen der TNF- $\alpha$ -Hemmung die normalen Immunantworten 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.

Wenn Mütter während der Schwangerschaft mit Adalimumab behandelt wurden, gelangt Adalimumab möglicherweise über die Plazenta in das Serum von Säuglingen. Infolgedessen haben diese Säuglinge eventuell ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Verabreichung von Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die *in utero* Adalimumab ausgesetzt waren, ist für 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab bei der Mutter während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

#### Stillzeit

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.

#### Fertilität

Präklinische Daten von Adalimumab zu Auswirkungen auf die Fertilität liegen nicht vor.

### **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**

Humira wurde bei 8.152 Patienten in pivotalen kontrollierten und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 60 Monaten oder länger untersucht. Diese Studien umfassten Patienten mit kurz und langjährig bestehender rheumatoider Arthritis, mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis sowie Patienten mit ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, mit Psoriasis-Arthritis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder Psoriasis. Die Daten in Tabelle 2 basieren auf den pivotalen kontrollierten Studien und umfassen 5.312 mit Humira behandelte Patienten und 3.133 Patienten, die während der kontrollierten Studienphase Placebo oder eine aktive Vergleichssubstanz erhielten, und Spontanmeldungen.

Der Anteil der Patienten, die die Behandlung während der doppelblinden, kontrollierten Phase der pivotalen Studien aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrachen, betrug 5,7 % in der Humira-Gruppe und 6,2 % in der Kontroll-Gruppe.

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Infektionen (wie z. B. Nasopharyngitis, Infektion im oberen Respirationstrakt und Sinusitis), Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme, Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen), Kopfschmerzen und muskuloskelettale Schmerzen.

Es wurden für Humira schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie z. B. Humira, beeinflussen das Immunsystem, und ihre Anwendung kann die körpereigene Abwehr gegen Infektionen und Krebs beeinflussen.

Tödlich verlaufende und lebensbedrohende Infektionen (einschließlich Sepsis, opportunistische Infektionen und TB), HBV-Reaktivierung und verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Leukämie, Lymphome und HSTCL) sind auch unter der Anwendung von Humira berichtet worden.

Schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmunreaktionen sind ebenfalls berichtet worden. Diese umfassen seltene Berichte zu Panzytopenie, aplastischer Anämie, zentralen und peripheren Demyelinisierungen und Berichte zu Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Stevens-Johnson-Syndrom.

### Pädiatrische Patienten

#### *Unerwünschte Ereignisse bei pädiatrischen Patienten*

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

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Auflistung an Nebenwirkungen basiert auf der Erfahrung aus klinischen Studien und auf der Erfahrung aus der Phase nach der Markteinführung und ist in der Tabelle 2 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 nicht bekannt – kann aus den vorliegenden Daten nicht berechnet werden) dargestellt. 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.



<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
	Gelegentlich	Lymphom**, solide Organtumoren (einschließlich Brustkrebs, Lungentumor und Schilddrüsentumor), Melanom**
	Selten	Leukämie <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	hepatosplenaes T-Zell-Lymphom <sup>1)</sup> , Merkelzellkarzinom (neuroendokrines Karzinom der Haut) <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*	Sehr häufig	Leukopenie (einschließlich Neutropenie und Agranulozytose), Anämie
	Häufig	Leukozytose, Thrombozytopenie
	Gelegentlich	idiopathische thrombozytopenische Purpura
	Selten	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems*	Häufig	Überempfindlichkeit, Allergien (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie)
	Gelegentlich	Sarkoidose <sup>1)</sup>
	Selten	Anaphylaxie <sup>1)</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	erhöhte Blutfettwerte
	Häufig	Hypokaliämie, erhöhte Harnsäurewerte, abweichende Natriumwerte im Blut, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hypophosphatämie, Dehydratation

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression), Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems*	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Parästhesien (einschließlich Hypästhesie), Migräne, Nervenwurzelkompression
	Gelegentlich	zerebrovaskuläre Zwischenfälle <sup>1)</sup> , Tremor, Neuropathie
	Selten	multiple Sklerose, demyelinisierende Erkrankungen (z. B. Optikusneuritis, Guillain-Barré-Syndrom) <sup>1)</sup>
Augenerkrankungen	Häufig	eingeschränktes Sehvermögen, Konjunktivitis, Blepharitis, Anschwellen des Auges
	Gelegentlich	Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen*	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Myokardinfarkt <sup>1)</sup> , Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz
	Selten	Herzstillstand
Gefäßerkrankungen	Häufig	Blutdruckerhöhung, Flush, Hämatome
	Gelegentlich	Aortenaneurysma, arterieller Gefäßverschluss,

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
		Thrombophlebitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums*	Häufig	Asthma, Dyspnoe, Husten
	Gelegentlich	Lungenembolie <sup>1)</sup> , interstitielle Lungenerkrankung, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pleuraerguss <sup>1)</sup>
	Selten	Lungenfibrose <sup>1)</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen
	Häufig	Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom
	Gelegentlich	Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsödeme
	Selten	Darmwandperforation <sup>1)</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen*	Sehr häufig	Erhöhung der Leberenzyme
	Gelegentlich	Cholecystitis und Cholelithiasis, Fettleber, erhöhte Bilirubinwerte
	Selten	Hepatitis, Reaktivierung einer Hepatitis B <sup>1)</sup> , Autoimmunhepatitis <sup>1)</sup>
	Nicht bekannt	Leberversagen <sup>1)</sup>

<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Unerwünschtes Ereignis</b>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag (einschließlich schuppender Hautausschlag)
	Häufig	Verschlechterung oder neuer Ausbruch von Psoriasis (einschließlich palmoplantare pustulöse Psoriasis) <sup>1)</sup> , Urtikaria, Blutergüsse (einschließlich Purpura), Dermatitis (einschließlich Ekzem), Onychoclasia (Brechen der Nägel), Hyperhidrose, Alopezie <sup>1)</sup> , Pruritus
	Gelegentlich	nächtliches Schwitzen, Narbenbildung
	Selten	Erythema multiforme <sup>1)</sup>  Stevens-Johnson-Syndrom <sup>1)</sup> , Angioödem <sup>1)</sup> , kutane Vaskulitis <sup>1)</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	muskuloskelettale Schmerzen
	Häufig	Muskelkrämpfe (einschließlich Erhöhung der Blut-Kreatinphosphokinase)
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, systemischer Lupus erythematoses
	Selten	Lupus-ähnliches Syndrom <sup>1)</sup>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	eingeschränkte Nierenfunktion, Hämaturie
	Gelegentlich	Nykturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	erektile Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*	Sehr häufig	Reaktion an der Injektionsstelle (einschließlich Erytheme an der Injektionsstelle)

Organsystem	Häufigkeit	Unerwünschtes Ereignis
	Häufig	Brustschmerzen, Ödeme, Fieber <sup>1)</sup>
	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, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig	beeinträchtigte Wundheilung

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

\*\* einschließlich offener Fortsetzungsstudien

<sup>1)</sup> einschließlich Daten aus Spontanmeldungen

### Beschreibung von definierten Nebenwirkungen

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In den pivotalen kontrollierten Studien bei Erwachsenen und Kindern entwickelten 13,6 % der mit Humira behandelten Patienten Reaktionen an der Injektionsstelle (Erytheme und/oder Juckreiz, Hämorrhagien, Schmerzen oder Schwellungen) im Vergleich zu 7,6 % 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 bei Erwachsenen und Kindern betrug die Infektionsrate bei den mit Humira behandelten Patienten 1,51 pro Patientenjahr und bei den Patienten unter Placebo und aktiver Kontrolle 1,44 pro Patientenjahr. Die Infektionen beinhalteten primär Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und der Harnwege. Die meisten Patienten setzten die Behandlung mit Humira nach Abheilen der Infektion fort.

Die Inzidenz schwerer Infektionen lag in der Humira-Gruppe bei 0,04 pro Patientenjahr und in der Placebo- und aktiven Kontroll-Gruppe bei 0,03 pro Patientenjahr.

In kontrollierten und offenen Studien mit Humira bei Erwachsenen und Kindern 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 extrapulmonale Histoplasmose, Blastomykose, Kokzidioidomykose, Pneumocystis-Infektion, Candidiasis (Soor), Aspergillose und Listeriose) berichtet. Die meisten Fälle von Tuberkulose traten innerhalb der ersten 8 Monate nach



Beginn der Therapie auf und können die Reaktivierung einer latent bestehenden Erkrankung darstellen.

### Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Während Studien mit Humira bei juvenilen idiopathischen Arthritis-Patienten wurden bei 203 Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit einer Exposition von 605,3 Patientenjahren keine malignen Erkrankungen beobachtet. Außerdem wurden bei 192 pädiatrischen Patienten mit einer Exposition von 258,9 Patientenjahren während einer klinischen Studie mit Humira bei Kindern mit Morbus Crohn keine malignen Erkrankungen beobachtet.

Während der kontrollierten Phasen der pivotalen klinischen Studien an Erwachsenen mit Humira, die mindestens zwölf Wochen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa durchgeführt wurden, wurden maligne Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, beobachtet. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) betrug 6,8 (4,3; 10,8) pro 1000 Patientenjahren bei 4.622 mit Humira behandelten Patienten gegenüber einer Rate von 5,9 (2,9; 11,8) pro 1000 Patientenjahren bei 2.828 Kontrollpatienten (die mediane Behandlungsdauer betrug 5,1 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 9,8 (6,7; 14,4) pro 1000 Patientenjahren bei den mit Humira behandelten Patienten und 4,4 (2,0; 9,8) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Bei diesen Hauttumoren traten Plattenepithelkarzinome mit einer Rate (95 % Konfidenzintervall) von 2,6 (1,3; 5,5) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten auf und 0,7 (0,1; 5,2) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten. Die Rate (95 % Konfidenzintervall) von Lymphomen betrug 0,8 (0,2; 3,0) pro 1000 Patientenjahren bei mit Humira behandelten Patienten und 1,5 (0,4; 5,9) pro 1000 Patientenjahren bei Kontrollpatienten.

Fasst man die kontrollierten Phasen dieser Studien und die noch andauernden und abgeschlossenen offenen Fortsetzungsstudien mit einer medianen Therapiedauer von annähernd 3,3 Jahren, 5.611 eingeschlossenen Patienten und über 23.551 Patientenjahren zusammen, beträgt die beobachtete Rate von malignen Erkrankungen, die keine Lymphome oder nicht-melanomartige Hauttumoren waren, ungefähr 8,5 pro 1000 Patientenjahren. Die beobachtete Rate von nicht-melanomartigen Hauttumoren beträgt annähernd 10,4 pro 1000 Patientenjahren, und die beobachtete Rate von Lymphomen beträgt annähernd 1,3 pro 1000 Patientenjahren.

In der Zeit nach Markteinführung seit Januar 2003 bis Dezember 2010, vorwiegend aus Erfahrungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, beträgt die gemeldete Rate von malignen Erkrankungen annähernd 2,7 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung. Für nicht-melanomartige Hauttumoren und für Lymphome wurden Raten von annähernd 0,2 bzw. 0,3 pro 1000 Patientenjahren mit Behandlung gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, seltene Fälle von hepatosplenalen 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 von 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.

## Hepatobiliäre Ereignisse

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bzw. Psoriasis-Arthritis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 104 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  (oberer Normbereich) bei 3,7 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,6 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Plaque-Psoriasis ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 12 bis 24 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 1,8 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 1,8 % der Patienten der Kontrollgruppe.

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.

In kontrollierten klinischen Phase-III-Studien zu Humira bei Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa ergaben sich in einem Überwachungszeitraum von 4 bis 52 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte um  $\geq 3 \times \text{ULN}$  bei 0,9 % der mit Humira behandelten Patienten und bei 0,9 % der Patienten der Kontrollgruppe.

In klinischen Studien aller Indikationen waren Patienten mit erhöhter ALT asymptomatisch, und in den meisten Fällen waren die Erhöhungen vorübergehend und gingen bei fortgesetzter Behandlung zurück. Jedoch gab es nach der Markteinführung auch Berichte über Leberversagen sowie über weniger schwere Leberfunktionsstörungen, die zu Leberversagen führen können, wie z. B. Hepatitis, einschließlich Autoimmunhepatitis, bei Patienten, die Adalimumab erhielten.

## Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin

In den Studien mit erwachsenen Morbus-Crohn-Patienten war bei Kombination von Humira mit Azathioprin/6-Mercaptopurin die Inzidenz maligner und schwerwiegender infektiöser Nebenwirkungen im Vergleich zur Humira-Monotherapie höher.

## **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 IC<sub>50</sub> 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 Serumzytokine (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.

Ein schneller Rückgang der CRP-Werte wurde auch bei Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nach Behandlung mit Humira beobachtet. Bei Morbus-Crohn-Patienten wurde die Zahl der Zellen, die Entzündungsmarker im Kolon exprimieren, reduziert (einschließlich einer signifikanten Reduzierung der TNF- $\alpha$ -Expression). Endoskopie-Studien an intestinaler Mukosa zeigten, dass die Mukosa bei Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden, abheilte.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

### 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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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  $\geq 18$  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 wöchentlich 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 10 Jahre 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  $\geq 18$  Jahre alt und wiesen keine vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika auf oder durften ihre bestehende antirheumatische Therapie beibehalten, vorausgesetzt, die Therapie war seit mindestens 28 Tagen unverändert. Diese Therapien schließen Methotrexat, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze ein. Nach Randomisierung erhielten die Patienten 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 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3**  
**ACR-Ansprechraten in placebokontrollierten Studien**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	RA-Studie I <sup>a**</sup>		RA-Studie II <sup>a**</sup>		RA-Studie III <sup>a**</sup>	
	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=60	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Humira <sup>b</sup> n=113	Placebo/MTX <sup>c</sup> n=200	Humira <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> RA-Studie I nach 24 Wochen, RA-Studie II nach 26 Wochen und RA-Studie III nach 24 und 52 Wochen

<sup>b</sup> 40 mg Humira jede zweite Woche

<sup>c</sup> MTX=Methotrexat

\*\*p < 0,01; Humira gegenüber Placebo

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 Verbesserung bis zur Woche 52 an.

In der offenen Fortsetzungsperiode der RA-Studie III blieb bei den meisten Patienten, die ein ACR-Ansprechen zeigten, dieses über eine Nachbeobachtung von bis zu 10 Jahren erhalten. Von 207 Patienten erhielten 114 Patienten eine Dauertherapie von 40 mg Humira jede zweite Woche über 5 Jahre. Von diesen hatten 86 Patienten (75,4 %) ein ACR-20-Ansprechen; 72 Patienten (63,2 %) ein ACR-50-Ansprechen und 41 Patienten (36 %) ein ACR-70-Ansprechen. Von 207 Patienten wurden 81 Patienten für 10 Jahre mit 40 mg Humira jede zweite Woche weiterbehandelt. Von diesen hatten 64 Patienten (79,0 %) ein ACR-20-Ansprechen; 56 Patienten (69,1 %) ein ACR-50-Ansprechen und 43 Patienten (53,1 %) ein ACR-70-Ansprechen.

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 4).

**Tabelle 4**  
**ACR-Ansprechraten in der RA-Studie V**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

Ansprechen	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
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
<sup>a</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Methotrexat-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>b</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Humira/Methotrexat-Kombinationstherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests. <sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.						

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 statistisch 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 5).

Die Daten der offenen Fortsetzungsperiode zeigen, dass die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung in einer Untergruppe von Patienten 8 und 10 Jahre lang anhält. Nach 8 Jahren wurden 81 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 48 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger. Nach 10 Jahren wurden 79 von 207 Patienten, die ursprünglich jede zweite Woche mit 40 mg Humira behandelt wurden, radiologisch beurteilt. Von diesen Patienten zeigten 40 kein Fortschreiten der strukturellen Schädigung, definiert als mTSS-Änderung im Vergleich zu Studienbeginn von 0,5 oder weniger.

**Tabelle 5**  
**Mittlere radiologische Veränderungen über 12 Monate in der RA-Studie III**

	Placebo/MTX <sup>a</sup>	Humira/MTX 40 mg alle zwei Wochen	Placebo/MTX- Humira/MTX (95 % Konfidenz- intervall <sup>b</sup> )	p-Wert
<i>Gesamt-Sharp-Score</i>	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 <sup>c</sup>
<i>Erosion Score</i>	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
<i>JSN<sup>d</sup> Score</i>	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

<sup>a</sup> Methotrexat

<sup>b</sup> 95 % Konfidenzintervalle für die Unterschiede der Veränderungen der *Scores* zwischen Methotrexat und Humira

<sup>c</sup> basierend auf Rangsummen-Test

<sup>d</sup> JSN (*Joint Space Narrowing*): Gelenkspaltverengung

In der RA-Studie V wurde die strukturelle Gelenkschädigung radiologisch untersucht und als Veränderung des modifizierten Gesamt-*Sharp-Scores* ausgedrückt (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6**  
**Mittlere radiologische Veränderungen nach 52 Wochen in der RA-Studie V**

	MTX n=257 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira n=274 (95 % Konfidenz- intervall)	Humira/MTX n=268 (95 % Konfidenz- intervall)	p-Wert <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<i>Gesamt-Sharp-Score</i>	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001
<i>Erosion Score</i>	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
<i>JSN Score</i>	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	<0,001	0,0037	0,151

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

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

<sup>c</sup> Der p-Wert resultiert aus dem paarweisen Vergleich der Humira-Monotherapie und der Methotrexat-Monotherapie unter Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests.

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*) gefunden. 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 bei den meisten Patienten, bei denen sich die körperliche Funktionsfähigkeit verbesserte und die die Therapie fortsetzten, im Rahmen der offenen Fortsetzungsperiode die Verbesserung über den Behandlungszeitraum von 52 Wochen (120 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 anhielt.

## Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in zwei Studien (JIA I und II) an Kindern mit aktiver polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis oder polyartikulärem Verlauf untersucht, die zu Erkrankungsbeginn verschiedene Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis aufwiesen (am häufigsten waren Rheumafaktor negative oder positive Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden).

### JIA-I

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallel-Gruppenstudie an 171 Kindern und Jugendlichen (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-behandelte 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/m<sup>2</sup> 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 7 dargestellt.



**Tabelle 7**  
**Patientenverteilung nach Alter und verabreichter Adalimumab-Dosis während der OL-LI-Phase**

Altersgruppe	Patientenanzahl zu Studienbeginn n (%)	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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$  von 6 pädiatrischen ACR-Core-Kriterien,  $\geq 2$  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.

**Tabelle 8**  
**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 <sup>a</sup> (n/n)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Mittlere Zeit bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung	> 32 Wochen	20 Wochen	> 32 Wochen	14 Wochen

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

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

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

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).

## JIA II

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira wurden in einer offenen, multizentrischen Studie an 32 Kleinkindern/Kindern (im Alter von 2 - < 4 Jahren oder im Alter von 4 Jahren und älter mit einem Körpergewicht < 15 kg) mit mittelschwerer bis schwerer aktiver polyartikulärer JIA untersucht. Die Patienten erhielten als Einzeldosis mittels subkutaner Injektion für mindestens 24 Wochen jede zweite Woche 24 mg Humira/m<sup>2</sup> Körperoberfläche bis zu einer maximalen Dosis von 20 mg. Während der Studie verwendeten die meisten Patienten eine MTX-Begleittherapie, die Anwendung von Glukokortikoiden oder NSARs wurde seltener berichtet.

In Woche 12 und Woche 24 betrug unter Auswertung der beobachteten Daten das pädiatrische ACR-30-Ansprechen 93,5 % bzw. 90,0 %. Die Anteile an Patienten mit pädiatrischem ACR-50/70/90-Ansprechen betragen 90,3 %/61,3 %/38,7 % bzw. 83,3 %/73,3 %/36,7 % in Woche 12 und Woche 24. Von den Patienten, die in Woche 24 ein pädiatrisches ACR-30-Ansprechen zeigten (n = 27 von 30 Patienten), wurde das pädiatrische ACR-30-Ansprechen bis zu 60 Wochen in der OLE-Phase bei Patienten aufrechterhalten, die Humira über diesen Zeitraum erhielten. Insgesamt wurden 20 Patienten 60 Wochen oder länger behandelt.

## Axiale Spondyloarthritis

### Ankylosierende Spondylitis (AS)

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 Patienten 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 aufrechterhalten (Tabelle 9).

**Tabelle 9**  
**Ansprechen bezüglich Wirksamkeit in der placebokontrollierten AS-Studie – Studie I**  
**Verringerung der klinischen Anzeichen und Symptome**

Ansprechen	Placebo n=107	Humira n=208
ASAS <sup>a</sup> -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 <sup>b</sup> -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

<sup>a</sup> *Assessments in Ankylosing Spondylitis*

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

Mit Humira behandelte Patienten zeigten eine signifikant größere Verbesserung in Woche 12, die über 24 Wochen aufrechterhalten 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.

#### Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

In einer randomisierten, 12-wöchigen, doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde Humira in einer Dosierung von 40 mg jede zweite Woche bei 185 Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis untersucht (mittlerer Ausgangswert der Krankheitsaktivität [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)*] war 6,4 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden und 6,5 für Placebopatienten, die auf  $\geq 1$  nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber diesen vorlag.

Zu Studienbeginn wurden dreiunddreißig (18 %) Patienten gleichzeitig mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika behandelt und 146 (79 %) Patienten mit NSARs. Auf die doppelblinde Periode folgte eine offene Fortsetzungsstudie, während der die Patienten jede zweite Woche subkutan Humira 40 mg für bis zu weitere 144 Wochen erhielten. Im Vergleich zu Placebo zeigten die Ergebnisse zu Woche 12 bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine statistisch signifikante Verbesserung der Anzeichen und Symptome der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (Tabelle 10).

**Tabelle 10**

**Ansprechraten bezüglich Wirksamkeit bei placebokontrollierter nicht-röntgenologischer axialer SpA-Studie – Verringerung der Anzeichen und Symptome**

<b>Ansprechen in Woche 12 (doppelblind)</b>	<b>Placebo n = 94</b>	<b>Humira n = 91</b>
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS partielle Remission	5 %	16 %***
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**

<sup>a</sup> ASAS = Assessments in Spondyloarthritis

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

\*\*\*, \*\*, \* statistisch signifikant mit  $p < 0,001$ ;  $< 0,01$  bzw.  $< 0,05$  für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit wurden unter Anwendung des HAQ-S und SF-36 Fragebogens geprüft. Im Vergleich zu Placebo zeigte Humira von Studienbeginn bis Woche 12 eine statistisch signifikant größere Verbesserung im HAQ-S-Gesamt-Score und der körperlichen Funktionsfähigkeit (SF-36 *Physical Component Score* (PCS)).

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 Basistherapeutika (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.

**Tabelle 11**  
**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 % <sup>***</sup>	16 %	39 % <sup>*</sup>
Woche 24	15 %	57 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt
ACR-50				
Woche 12	4 %	36 % <sup>***</sup>	2 %	25 % <sup>***</sup>
Woche 24	6 %	39 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt
ACR-70				
Woche 12	1 %	20 % <sup>***</sup>	0 %	14 % <sup>*</sup>
Woche 24	1 %	23 % <sup>***</sup>	entfällt	entfällt

<sup>\*\*\*</sup> p < 0,001 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

<sup>\*</sup> p < 0,05 für alle Vergleiche von Humira mit Placebo

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 Placebo 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 ± 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.

### Psoriasis

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei erwachsenen Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis ( $\geq 10$  % KOF-Beteiligung und *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI]  $\geq 12$  oder  $\geq 10$ ) 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-Psoriasis-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 Tabellen 12 und 13).

**Tabelle 12**  
**Psoriasis-Studie I (REVEAL)**  
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> <b>n=398</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg jede zweite Woche</b> <b>n=814</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI-75<sup>a</sup></b>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
<b>PASI-100</b>	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

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

**Tabelle 13**  
**Psoriasis-Studie II (CHAMPION)**  
**Wirksamkeitsergebnisse nach 16 Wochen**

	<b>Placebo</b> <b>n=53</b> <b>n (%)</b>	<b>Methotrexat</b> <b>n=110</b> <b>n (%)</b>	<b>Humira 40 mg jede</b> <b>zweite Woche</b> <b>n=108</b> <b>n (%)</b>
<b>≥ PASI-75</b>	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
<b>PASI-100</b>	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
<b>PGA: erscheinungsfrei/minimal</b>	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>
<sup>a</sup> p < 0,001 Humira vs. Placebo <sup>b</sup> p < 0,001 Humira vs. Methotrexat <sup>c</sup> p < 0,01 Humira vs. Placebo <sup>d</sup> p < 0,05 Humira vs. Methotrexat			

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, 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 Dosisescalation, dass 93 von 349 Patienten (26,6 %) wieder ein PASI-75-Ansprechen erzielten.

### Morbus Crohn

Die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Humira wurden bei über 1.500 Patienten mit mittelschwerem bis schwerem, aktivem Morbus Crohn (*Crohn's Disease Activity Index* (CDAI  $\geq 220$  und  $\leq 450$ )) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht. Eine Begleitmedikation in gleichbleibender Dosierung mit Aminosalicylaten, Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva 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 gegenüber 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  $\geq 70$ ), 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 14 aufgeführt.



**Tabelle 14**  
**Induktion der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	MC-Studie I: Infliximab-naive Patienten			MC-Studie II: Infliximab-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

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 TNF-Antagonisten erhalten. Die Raten der anhaltenden Remission und des Ansprechens sind in Tabelle 15 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.

**Tabelle 15**  
**Aufrechterhaltung der klinischen Remission und des Ansprechens**  
**(Prozent der Patienten)**

	<b>Placebo</b>	<b>40 mg Humira jede zweite Woche</b>	<b>40 mg Humira jede Woche</b>
<b>Woche 26</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	17 %	40 %*	47 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>Woche 56</b>	<b>n=170</b>	<b>n=172</b>	<b>n=157</b>
Klinische Remission	12 %	36 %*	41 %*
Klinisches Ansprechen (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Patienten in Steroid-freier Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Von den Patienten, die Glukokortikoide zu Beginn erhalten haben

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 einige Patienten, die bis Woche 4 noch nicht auf die Therapie angesprochen haben, von einer Weiterführung der Erhaltungstherapie bis Woche 12 profitieren. Eine 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 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.

## Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 6 bis einschließlich 17 Jahre mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn (MC), definiert als pädiatrischer Morbus-Crohn-Aktivitätsindex (PCDAI)-Score > 30, eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder ≥ 40 kg). Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum) versagt hatte; es wurden auch Patienten eingeschlossen, die unter Infliximabtherapie einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten.

Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit einer Dosis auf Basis des Körpergewichts zu Studienbeginn: 160 mg zu Woche 0 und 80 mg zu Woche 2 für Patienten ≥ 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg.

Zu Woche 4 wurden die Patienten 1:1 auf Basis des derzeitigen Körpergewichts entweder einem Behandlungsschema mit niedriger Dosis oder Standarddosis nach dem Zufallsprinzip zugeteilt (siehe Tabelle 16).

<b>Tabelle 16</b>		
<b>Erhaltungsdosis</b>		
<b>Patientengewicht</b>	<b>Niedrige Dosis</b>	<b>Standarddosis</b>
< 40 kg	10 mg jede zweite Woche	20 mg jede zweite Woche
≥ 40 kg	20 mg jede zweite Woche	40 mg jede zweite Woche

### *Ergebnisse zur Wirksamkeit*

Der primäre Endpunkt der Studie war die klinische Remission zu Woche 26, definiert als PCDAI-Score ≤ 10.

Die Raten zur klinischen Remission und zum klinischen Ansprechen (definiert als Verringerung im PCDAI-Score um mindestens 15 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn) sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Raten zum Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva zeigt Tabelle 18.

<b>Tabelle 17</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Klinische Remission und Ansprechen nach PCDAI</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 93</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 95</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Woche 26</b>			
Klinische Remission	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinisches Ansprechen	59,1 %	48,4 %	0,073
<b>Woche 52</b>			
Klinische Remission	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinisches Ansprechen	41,9 %	28,4 %	0,038
* p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis			

<b>Tabelle 18</b>			
<b>Morbus-Crohn-Studie bei Kindern und Jugendlichen</b>			
<b>Absetzen von Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva und Remission von Fisteln</b>			
	<b>Standarddosis 40/20 mg jede zweite Woche n = 33</b>	<b>Niedrige Dosis 20/10 mg jede zweite Woche n = 38</b>	<b>p-Wert<sup>1</sup></b>
<b>Abgesetzte Glukokortikoide</b>	<b>n = 33</b>	<b>n = 38</b>	
Woche 26	84,8 %	65,8 %	0,066
Woche 52	69,7 %	60,5 %	0,420
<b>Absetzen von Immunsuppressiva<sup>2</sup></b>	<b>n = 60</b>	<b>n = 57</b>	
Woche 52	30,0 %	29,8 %	0,983
<b>Fistelremission<sup>3</sup></b>	<b>n = 15</b>	<b>n = 21</b>	
Woche 26	46,7 %	38,1 %	0,608
Woche 52	40,0 %	23,8 %	0,303

<sup>1</sup> p-Wert für Vergleich von Standarddosis gegenüber Niedrigdosis

<sup>2</sup> Behandlung mit Immunsuppressiva konnte nach Ermessen des Prüfers erst zu oder nach Woche 26 beendet werden, wenn der Patient das Kriterium für ein klinisches Ansprechen erfüllte

<sup>3</sup> definiert als Verschluss aller zum Zeitpunkt des Studienbeginns drainierender Fisteln, nachgewiesen an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Studienverlauf

Statistisch signifikante Zunahmen (Verbesserungen) im Vergleich zu Studienbeginn wurden im Body Mass Index und der Körpergröße zu Woche 26 und Woche 52 für beide Behandlungsgruppen beobachtet.

Statistisch und klinisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in beiden Behandlungsgruppen für die Parameter zur Lebensqualität (einschließlich IMPACT III) beobachtet.

### Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Humira-Mehrfachdosen wurden bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (Mayo Score 6 bis 12 mit Endoskopie-Subscore 2 bis 3) in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht.

In der UC-Studie I wurden 390 Patienten, die TNF-Antagonisten naïv waren, randomisiert: sie erhielten entweder Placebo in Woche 0 und 2, 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 oder 80 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 40 mg in Woche 2. Nach Woche 2 erhielten die Patienten in beiden Adalimumab-Armen jede zweite Woche 40 mg. Eine klinische Remission (definiert als Mayo-Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ) wurde in Woche 8 bewertet.

In der UC-Studie II erhielten 248 Patienten 160 mg Humira in Woche 0, 80 mg in Woche 2 und danach jede zweite Woche 40 mg und 246 Patienten erhielten Placebo. Die klinischen Ergebnisse wurden auf Einleitung einer Remission in Woche 8 und Bestehen der Remission in Woche 52 bewertet.

Eine klinische Remission zu einem statistisch signifikanten größeren Prozentsatz gegenüber Placebo erreichten Patienten mit einer Induktionsdosis von 160/80 mg Humira in Woche 8 in der UC-Studie I (18 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo;  $p=0,031$ ) und UC-Studie II (17 % unter Humira vs. 9 % unter Placebo;  $p=0,019$ ). In der UC-Studie II waren unter Humira-Behandlung 21/41 (51 %) Patienten, die in Woche 8 in Remission waren, in Woche 52 in Remission.

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse aus der gesamten Population von UC-Studie II.

**Tabelle 19**  
**Ansprechen, Remission und Mukosa-Heilung in der UC-Studie II**  
**(prozentualer Anteil der Patienten)**

	Placebo	HUMIRA 40 mg jede zweite Woche
Woche 52	<b>n=246</b>	<b>n=248</b>
Klinisches Ansprechen	18 %	30 %*
Klinische Remission	9 %	17 %*
Mukosa-Heilung	15 %	25 %*
Steroidfreie Remission für $\geq 90$ Tage <sup>a</sup>	6 % (n=140)	13 %* (n=150)
Woche 8 und 52		
Andauerndes Ansprechen	12 %	24 %**
Andauernde Remission	4 %	8 %*
Andauernde Mukosa-Heilung	11 %	19 %*

Klinische Remission bedeutet Mayo Score  $\leq 2$  mit keinem Subscore  $> 1$ ;

\*  $p < 0,05$  für HUMIRA *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

\*\* $p < 0,001$  für HUMIRA *versus* Placebo paarweiser Vergleich der Anteile

<sup>a</sup> Verabreichung von Glukokortikoiden zu Studienbeginn

Bei annähernd 40 % Patienten der UC-Studie II versagte zuvor die anti-TNF-Behandlung mit Infliximab. Die Wirksamkeit von Adalimumab war bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten, die anti-TNF naïv waren, verringert. Unter den Patienten, bei denen zuvor eine Anti-TNF-Behandlung versagt hatte, wurde bei 3 % der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 10 % der Patienten, die Adalimumab erhalten hatten, in Woche 52 eine Remission erreicht.

Patienten aus den UC-Studien I und II hatten die Option, ihre Teilnahme in einer offenen Langzeit-Fortsetzungsstudie zu verlängern. Bei Wirkverlust nach einem Jahr der Behandlung oder länger könnten Patienten von einer Verkürzung des Dosierungsintervalls auf 40 mg wöchentlich profitieren (siehe 4.2).

## 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 wurden bei 7/269 Patienten (2,6 %) und bei Patienten mit Colitis ulcerosa bei 19/487 Patienten (3,9 %) 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.

## Pädiatrische Patienten

Die Europäische Arzneimittelagentur hat auf die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in allen Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis einzureichen, verzichtet und diese ausgesetzt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

Die Europäische Arzneimittelagentur hat die Verpflichtung, Studienergebnisse mit Humira in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Patienten bei Colitis ulcerosa, einzureichen, ausgesetzt (Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption und Verteilung

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/m<sup>2</sup> (bis zu einer Maximaldosis von 40 mg) jede zweite Woche an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) die 4 bis 17 Jahre alt waren, betrug die mittleren *Steady-State*-Talkonzentrationen der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102 % CV) und  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat (die Messwerte wurden von Woche 20 bis 48 erhoben).

Bei Patienten mit JIA, die 2 bis < 4 Jahre alt oder 4 Jahre alt und älter waren und die < 15 kg wogen und eine Dosis von 24 mg Humira/m<sup>2</sup> erhielten, betrug die mittlere *Steady-State*-Talkonzentration der Adalimumab-Serumspiegel bei Humira-Monotherapie  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101 % CV) und  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2 % CV) bei Kombinationstherapie mit Methotrexat.

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

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.

Bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn war die offene Induktionsdosis von Adalimumab 160/80 mg oder 80/40 mg zu Woche 0 bzw. 2 abhängig vom Körpergewicht mit einem Schnitt bei 40 kg. Zu Woche 4 wurden die Patienten auf Basis ihres Körpergewichts 1:1 entweder zur Erhaltungstherapie mit der Standarddosis (40/20 mg jede zweite Woche) oder mit der niedrigen Dosis (20/10 mg jede zweite Woche) randomisiert. Die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab, die zu Woche 4 erreicht wurden, betrug für Patienten  $\geq$  40 kg (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml und für Patienten < 40 kg (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml.

Für Patienten, die bei der randomisierten Therapie blieben, betrug zu Woche 52 die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml für die Gruppe mit Standarddosis und  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml für die Gruppe mit der niedrigen Dosis. Die mittleren Talkonzentrationen blieben bei Patienten, die weiterhin jede zweite Woche eine Adalimumab-Behandlung erhielten, 52 Wochen lang

erhalten. Für Patienten mit Dosisescalation (Verabreichung von jeder zweiten Woche auf wöchentlich) betragen die mittleren ( $\pm$ SD) Serum-Talkonzentrationen von Adalimumab zu Woche 52  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, wöchentlich) bzw.  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, wöchentlich).

Bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde mit der Induktionsdosis von 160 mg Humira in Woche 0, gefolgt von 80 mg in Woche 2 eine Talkonzentration von Adalimumab im Serum von ca.  $12 \mu\text{g/ml}$  während der Einleitungstherapie erreicht. Die durchschnittliche Talkonzentration lag bei ca.  $8 \mu\text{g/ml}$  bei Patienten mit Colitis ulcerosa, die eine Erhaltungsdosis von 40 mg Humira alle zwei Wochen erhielten.

### Elimination

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.

### Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion

Humira wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion nicht 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, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ein einzelner Pen darf für bis zu 14 Tage bei Temperaturen bis zu maximal 25°C gelagert werden. Der Pen muss vor Licht geschützt werden und muss entsorgt werden, wenn er nicht innerhalb dieser 14 Tage verwendet wird.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen zum einmaligen Gebrauch durch den Patienten enthält eine vorgefüllte Spritze. Die Spritze im Inneren des Pens ist aus Glas (Glasart 1) und hat einen Kolbenstopfen (Bromobutylgummi) und eine Nadel mit einem Nadelschutz (thermoplastisches Elastomer).

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**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
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: 08. September 2003  
Datum der letzten Verlängerung: 08. September 2008

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJ}

Ausführliche Information zu diesem Arzneimittel ist auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur verfügbar. <http://www.ema.europa.eu>

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E)  
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER  
HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des (der) Wirkstoff(s)(e) biologischen Ursprungs

Abbott Bioresearch Center  
100 Research Drive  
Worcester  
MA 01605  
USA

und

AbbVie Biotechnology Ltd.  
Road No. 2, Km. 59.2  
Barceloneta  
Puerto Rico 00617

und

Lonza Biologics Porriño,S.L  
A Relva s/n  
36400 O Porriño  
Pontevedra, Spanien

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

AbbVie Biotechnology GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Deutschland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP wird alle drei Jahre vorgelegt.

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass das Ausbildungsprogramm für aktuell zugelassene Indikationen implementiert ist. Dieses Programm soll gewährleisten, dass Ärzte, die beabsichtigen, Humira zu verordnen, sich Folgendem bewusst sind:

- Risiko für schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und andere opportunistische Infektionen
- Risiko für Herzversagen
- Risiko für Demyelinisierung des zentralen Nervensystems
- Risiko für maligne Erkrankungen
- Der Patientenpass soll Patienten, die Humira anwenden, ausgehändigt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG FÜR DURCHSTECHFLASCHE, MEHRSTÜCKPACKUNG, BESTEHEND AUS ZWEI PACKUNGEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,8 ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Enthält zwei Faltschachteln, jeweils nur zur einmaligen Anwendung

**Jede Faltschachtel enthält:**

- 1 Durchstechflasche mit 40 mg Adalimumab zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
- 1 sterile Injektionsspritze
- 1 sterile Nadel
- 1 sterilen Adapter für die Durchstechflasche
- 2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMHÜLLUNG FÜR DURCHSTECHFLASCHE**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen  
Adalimumab

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Eine 0,8 ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 Durchstechflasche enthält 40 mg Adalimumab zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen  
1 sterile Injektionsspritze  
1 sterile Nadel  
1 steriler Adapter für die Durchstechflasche  
2 Alkoholtupfer

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Jeder Gegenstand in der Packung nur zur einmaligen Anwendung.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (DURCHSTECHFLASCHE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Humira 40 mg/0,8 ml Injektion  
Subkutane Anwendung  
Adalimumab

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

Nur zur einmaligen Anwendung

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab  
1 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 Fertigspritzen, jede enthält 40 mg Adalimumab  
2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 Fertigspritzen, jede enthält 40 mg Adalimumab  
4 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,8 ml-Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 Fertigspritzen, jede enthält 40 mg Adalimumab  
6 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze  
Adalimumab

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.  
Nur zur einmaligen Anwendung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Humira 40 mg Injektion  
Adalimumab  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine 0,8 ml-Fertigspritze mit Stichschutz-System enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze enthält 40 mg Adalimumab  
1 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System  
Adalimumab

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (FERTIGSPRITZE)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Humira 40 mg Injektion  
Adalimumab  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERE UMHÜLLUNG**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefüllter Injektor)  
Adalimumab

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefüllter Pen enthält 40 mg Adalimumab

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

1 vorgefüllter Pen enthält 40 mg Adalimumab  
1 Alkoholtupfer

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Nur zur einmaligen Anwendung

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefüllter Injektor)  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefüllter Pen enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

2 vorgefüllte Pens, jeder enthält 40 mg Adalimumab  
2 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefüllter Injektor)  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefüllter Pen enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

4 vorgefüllte Pens, jeder enthält 40 mg Adalimumab  
4 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### ÄUSSERE UMHÜLLUNG

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humira 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefüllter Injektor)  
Adalimumab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein mit 0,8 ml Lösung vorgefüllter Pen enthält 40 mg Adalimumab

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

6 vorgefüllte Pens, jeder enthält 40 mg Adalimumab  
6 Alkoholtupfer

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Vor Gebrauch Packungsbeilage lesen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur zur einmaligen Anwendung

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.  
Siehe Packungsbeilage zu Einzelheiten einer alternativen Lagerung.  
Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/03/256/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Humira 40 mg

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**VERSCHLUSSFOLIE (BLISTERPACKUNG)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Humira 40 mg Injektionslösung im FertigPEN (vorgefüllter Injektor)  
Adalimumab

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zu Lagerungshinweisen siehe Packungsbeilage.

Nur zur einmaligen Anwendung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT (PEN)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Humira 40 mg Injektion  
Adalimumab  
Subkutane Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis {MM/JJJJ}

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

40 mg/0,8 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

**TEXT FÜR „ERINNERUNGSaufkleber“ (in der Originalverpackung enthalten)**

Humira

Zur Erinnerung markieren Sie in Ihrem Kalender den Termin für die nächste Dosis mit den beigefügten Aufklebern.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR PATIENTEN

**Humira** 40 mg/0,8 ml Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen  
Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor das Kind in Ihrer Obhut mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung des Kindes mit Humira beachten sollten. Sie oder das Kind sollten diesen Patientenpass mit sich führen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde einem Kind in Ihrer Obhut persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie das Kind in Ihrer Obhut.
- Wenn das Kind in Ihrer Obhut Nebenwirkungen bekommt, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira bei einem Kind in Ihrer Obhut beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. WAS IST HUMIRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Humira enthält als wirksame Substanz Adalimumab, ein selektives Immunsuppressivum. Humira wird zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren und von Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 – 17 Jahren eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankung vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis und Morbus Crohn in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis zu behandeln. Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung von einem oder mehreren Gelenken. Die Diagnose wird üblicherweise bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren gestellt. Es werden möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn das Kind in Ihrer Obhut nicht ausreichend auf diese Arzneimittel anspricht, wird ihm Humira verabreicht, um die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

#### Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Humira ist indiziert zur Behandlung von Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Das Kind wird zuerst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn das Kind nicht ausreichend auf diese Medikamente anspricht, wird es Humira erhalten, um die Krankheitssymptome von Morbus Crohn zu lindern.

## **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HUMIRA BEI EINEM KIND IN IHRER OBHUT BEACHTEN?**

### **Humira darf nicht angewendet werden**

- Wenn das Kind allergisch gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist (aufgelistet in Abschnitt 6).
- Wenn das Kind an einer schweren Infektion leidet, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei dem Kind Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.
- Wenn das Kind an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leidet. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn das Kind ernsthafte Herzbeschwerden hatte oder hat (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Bitte sprechen Sie mit dem Arzt des Kindes oder dem Apotheker, bevor das Kind Humira anwendet.
- Sollten bei dem Kind allergische Reaktionen mit Symptomen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, auftreten, sollte Humira nicht weiter injiziert werden und Sie sollten sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Wenn das Kind an einer Infektion leidet, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Humira kann das Kind leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko könnte sich erhöhen, wenn die Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere opportunistische Infektionen und Sepsis; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei dem Kind Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Humira behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt das Kind vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Screening-Tests (z. B. eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in dem Patientenpass des Kindes dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn das Kind jemals Tuberkulose hatte oder wenn es in engem Kontakt zu jemandem stand, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Ihr Kind eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen hat. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.



- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn das Kind in Regionen wohnt oder dorthin reist, in denen Pilzinfektionen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose vorkommen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litt, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn das Kind Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) ist, wenn es eine aktive HBV-Infektion hat oder wenn Sie denken, dass es ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweist. Der Arzt Ihres Kindes sollte Ihr Kind auf HBV untersuchen. Humira kann zu einer Reaktivierung von einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung eines HBV lebensbedrohend sein.

Es ist wichtig, dass Sie den Arzt informieren, wenn bei dem Kind Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme auftreten.

- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über die Behandlung des Kindes mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Wenn das Kind eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose hat, wird Ihr Arzt entscheiden, ob es Humira erhalten sollte.
- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung des Kindes vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, während der ersten 5 Monate nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.
- Wenn das Kind eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) hat und mit Humira behandelt wird, muss seine Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn das Kind schwerwiegende Herzprobleme hat oder gehabt hat. Entwickelt es neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob das Kind Humira weiterhin erhalten sollte.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die dem Körper des Kindes bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn das Kind anhaltendes Fieber bekommt, sehr leicht blaue Flecken entwickelt oder blutet oder sehr blass aussieht, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn das Kind Humira erhält, kann sich sein Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten

wurden gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Ihr Kind Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnimmt. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn das Kind COPD hat oder wenn es stark raucht, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für das Kind geeignet ist.

### **Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: wenn möglich sollte das Kind vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Humira nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

### **Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie den Arzt des Kindes oder den Apotheker, wenn das Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt ist, andere Arzneimittel einzunehmen.

Humira kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Das Kind darf Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra oder Abatacept enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

## **Anwendung von Humira zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Humira unter die Haut (subkutan) injiziert wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Humira haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Humira bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Humira bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Humira und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira müssen geeignete Empfängnisverhütungsmethoden angewandt werden. Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist der Arzt um Rat zu fragen.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn das Kind eine stillende Mutter ist, sollte es während der Humira-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira nicht stillen. Wenn Sie Humira während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Information siehe unter Abschnitt „Impfung“).

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Humira kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Das Gefühl, dass der Raum sich dreht, und Beeinträchtigungen des Sehvermögens können bei Anwendung von Humira auftreten.

## **3. WIE IST HUMIRA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers an. Bitte fragen Sie beim Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie bei irgendeiner Anweisung nicht sicher sind oder wenn Sie Fragen haben.

### Kleinkinder, Kinder oder Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 12 Jahren hängt von der Körpergröße und dem Körpergewicht des Kindes ab.

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 13 bis 17 Jahren beträgt 40 mg alle zwei Wochen.

### Kinder oder Jugendliche mit Morbus Crohn

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 40 kg:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als 2 Injektionen an 1 Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als 4 Injektionen an 1 Tag oder als 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche erhöhen.

Für Patienten, denen eine Dosis von 40 mg Humira verschrieben wird, stehen auch ein vorgefüllter Pen und eine Fertigspritze mit jeweils 40 mg zur Anwendung zur Verfügung.

### **Art der Verabreichung**

Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

### **Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Humira-Injektion:**

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Humira zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Der Arzt des Kindes oder dessen Mitarbeiter werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären und Anweisungen über die Menge, die dem Kind zu verabreichen ist, geben. Versuchen Sie nicht, dem Kind eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung kann die Injektion von Ihnen, dem Kind selbst oder von einer anderen Person, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund, verabreicht werden.

Wenn die folgenden Schritte nicht strikt, wie beschrieben, eingehalten werden, kann dies eine Verunreinigung verursachen, die zu einer Infektion bei dem Kind führen kann.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

#### **1) Vorbereitung**

- Stellen Sie sicher, dass Sie die richtige Menge (Volumen), die verabreicht werden soll, kennen. Wenn Sie die Menge nicht kennen, **UNTERBRECHEN SIE HIER** und wenden Sie sich an Ihren Arzt für weitere Anweisungen.
- Sie benötigen einen speziellen Abfallbehälter oder entsprechende Anweisungen von Ihrer Krankenschwester, Ihrem Arzt oder Apotheker. Stellen Sie den Behälter auf Ihre Arbeitsfläche.
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Entnehmen Sie aus dem Umkarton eine Faltschachtel, die eine Spritze, einen Adapter für die Durchstechflasche, eine Durchstechflasche, zwei Alkoholtupfer und eine Nadel enthält. Wenn sich noch eine zweite Faltschachtel in dem Umkarton für eine künftige Injektion befindet, stellen Sie diese sofort in den Kühlschrank zurück.
- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf dem Umkarton. Verwenden Sie **KEINEN** Gegenstand der Packung nach dem Verfallsdatum, das auf dem Umkarton angegeben ist.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit. Nehmen Sie sie noch **NICHT** aus ihrer Einzelverpackung:
  - Eine 1-ml-Spritze (1)
  - Einen Adapter für die Durchstechflasche (2)
  - Eine Durchstechflasche mit Humira zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen für die Injektion (3)
  - Zwei Alkoholtupfer (4)
  - Eine Nadel (5)

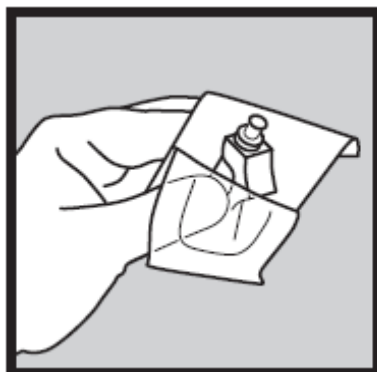


- Humira ist eine klare und farblose Flüssigkeit. Wenn die Flüssigkeit trüb oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthalten sind, verwenden Sie sie **NICHT**.

## 2) Vorbereitung der Humira-Dosis für eine Injektion

Allgemeine Handlungsanweisung: Beseitigen Sie den Abfall erst, wenn die Injektion abgeschlossen ist.

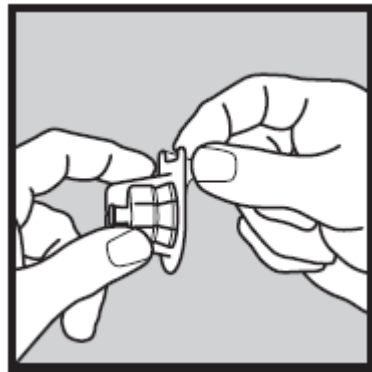
- Bereiten Sie die Nadel vor: Ziehen Sie die Verpackung teilweise von dem Ende her auf, das dem gelben Anschlussstück der Spritze am nächsten ist. Ziehen Sie die Verpackung nur so weit auf, dass das gelbe Anschlussstück für die Spritze frei liegt. Legen Sie die Verpackung so ab, dass die durchsichtige Verpackungsseite nach oben zeigt.



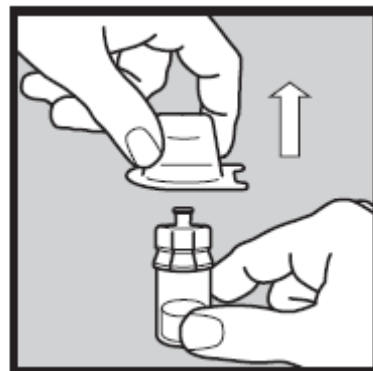
- Entfernen Sie die weiße Plastikabdeckung von der Durchstechflasche, indem Sie diese wegdrücken: Sie sehen den Stopfendeckel der Durchstechflasche.



- Verwenden Sie einen Alkoholtupfer, um den Stopfen der Durchstechflasche abzuwischen. Berühren Sie den Stopfen der Durchstechflasche nach dem Abwischen mit dem Alkoholtupfer **NICHT** mehr.
- Ziehen Sie die Abdeckung von der Verpackung des Adapters für die Durchstechflasche ab, aber entnehmen Sie den Adapter noch nicht.

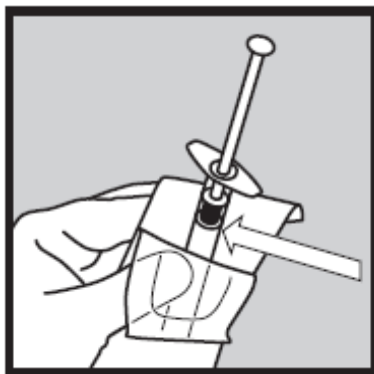


- Halten Sie die Durchstechflasche so, dass der Stopfen der Durchstechflasche nach oben zeigt.
- Befestigen Sie den Adapter für die Durchstechflasche (während sich dieser noch im durchsichtigen Verpackungsteil befindet) auf dem Stopfen der Durchstechflasche, indem Sie den Adapter für die Durchstechflasche herunterdrücken, bis dieser einschnappt.
- Wenn Sie sicher sind, dass der Adapter auf der Durchstechflasche befestigt ist, entfernen Sie die Verpackung vom Adapter für die Durchstechflasche.
- Stellen Sie nun die Durchstechflasche mit dem Durchstechflaschen-Adapter behutsam auf Ihre saubere Arbeitsfläche. Seien Sie vorsichtig, dass sie nicht umfällt. Berühren Sie den Adapter für die Durchstechflasche **NICHT**.



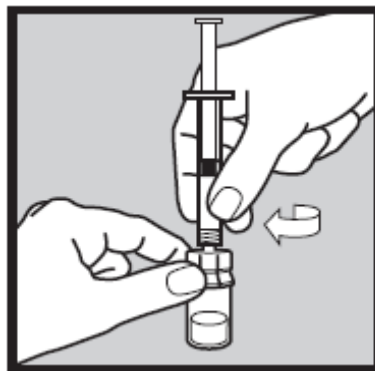
- Bereiten Sie die Spritze vor, indem Sie die Verpackung vom Ende her, das der weißen Kolbenstange am nächsten ist, teilweise aufziehen.
- Ziehen Sie die durchsichtige Verpackung gerade weit genug auf, um die weiße Kolbenstange freizulegen, aber nehmen Sie die Spritze nicht aus der Verpackung.
- Halten Sie die Spritze (zusammen mit der Verpackung) fest und ziehen Sie die weiße Kolbenstange **LANGSAM** bis 0,1 ml über die verschriebene Dosierung hinaus heraus (Beispiel: Wenn die verschriebene Dosis 0,5 ml ist, ziehen Sie die weiße Kolbenstange bis 0,6 ml). Ziehen Sie **NIE** über die Position von 0,9 ml hinaus, egal, welche Dosis verschrieben ist.
- Sie werden das Volumen in einem späteren Schritt an die verschriebene Dosis anpassen.
- Ziehen Sie die weiße Kolbenstange **NICHT** vollständig aus der Spritze.

**ACHTUNG:** Wenn die weiße Kolbenstange vollständig aus der Spritze gezogen wird, werfen Sie die Spritze und nehmen Sie wegen Ersatz Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf. Versuchen Sie **NICHT**, die weiße Kolbenstange wieder einzusetzen.

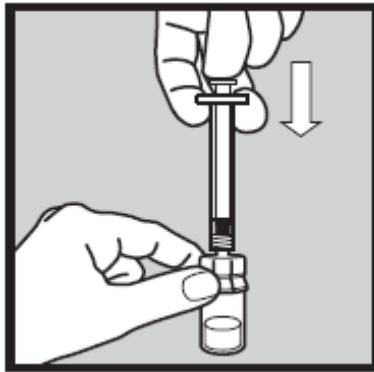


Dosis + 0,1 ml

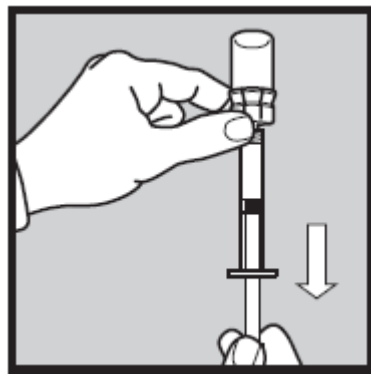
- Verwenden Sie die weiße Kolbenstange nicht, um die Spritze aus der Packung zu entnehmen. Halten Sie die Spritze in dem Bereich mit den Teilstrichen und ziehen Sie die Spritze aus der Verpackung. Legen Sie die Spritze **NIE** ab.
- Während Sie den Adapter für die Durchstechflasche festhalten, führen Sie die Spitze der Spritze in den Adapter für die Durchstechflasche und drehen die Spritze im Uhrzeigersinn mit einer Hand, bis diese fest ist. Ziehen Sie **NICHT** zu fest an.



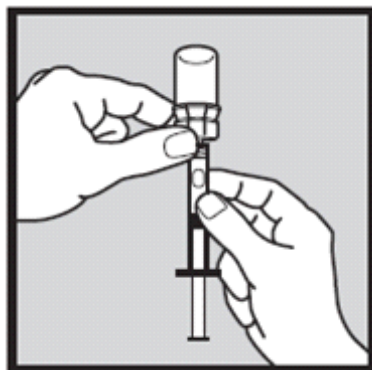
- Während Sie die Durchstechflasche halten, drücken Sie die weiße Kolbenstange ganz nach unten. Dieser Schritt ist für die genaue Dosierung wichtig. Halten Sie die weiße Kolbenstange drinnen und stellen Sie die Durchstechflasche und Spritze auf den Kopf.



- Ziehen Sie die weiße Kolbenstange **LANGSAM** auf 0,1 ml über die verschriebene Dosis hinaus heraus. Dies ist für die genaue Dosierung wichtig (Sie werden das Volumen in Schritt 4) **Vorbereitung der Dosierung** an die verschriebene Dosis anpassen). Wenn Ihre verschriebene Dosis zum Beispiel 0,5 ml ist, ziehen Sie die weiße Kolbenstange auf 0,6 ml. Sie werden sehen, dass das flüssige Arzneimittel aus der Durchstechflasche in die Spritze fließt.



- Drücken Sie die weiße Kolbenstange wieder ganz hinein, um das flüssige Arzneimittel wieder in die Durchstechflasche zurück zu drücken. Ziehen Sie noch einmal **LANGSAM** die weiße Kolbenstange über 0,1 ml über die verschriebene Dosis hinaus heraus. Dies ist für die genaue Dosierung wichtig und auch wichtig, um Luftblasen oder unbenetzte Stellen in dem flüssigen Arzneimittel zu verhindern. Sie werden das Volumen in Schritt 4) **Vorbereitung der Dosierung** an die verschriebene Dosis anpassen.

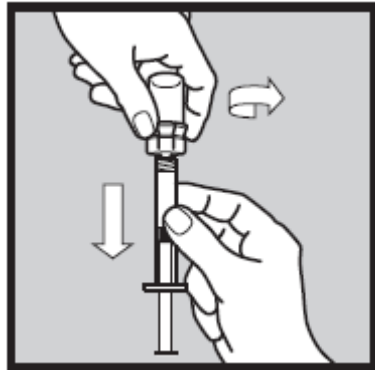


- Wenn Sie sehen, dass Luftblasen oder unbenetzte Stellen in dem flüssigen Arzneimittel in der Spritze verbleiben, können Sie den Vorgang bis zu dreimal wiederholen. Schütteln Sie die Spritze **NICHT**.

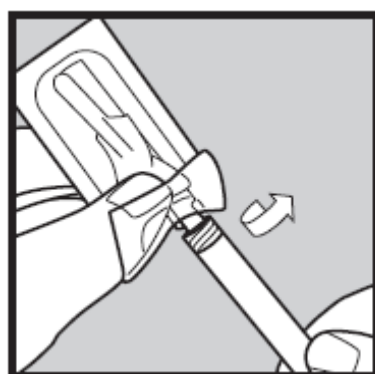
**ACHTUNG:** Wenn die weiße Kolbenstange vollständig aus der Spritze gezogen wird, werfen Sie die Spritze; nehmen Sie wegen Ersatz Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf. Versuchen Sie **NICHT**, die weiße Kolbenstange wieder einzusetzen.



- Während Sie die Spritze noch in dem mit Teilstrichen versehenen Bereich aufrecht nach oben halten, entfernen Sie den Durchstechflaschen-Adapter zusammen mit der Durchstechflasche, indem Sie den Adapter für die Durchstechflasche mit der anderen Hand abdrehen. Achten Sie darauf, den Durchstechflaschen-Adapter zusammen mit der Durchstechflasche zu entfernen. Berühren Sie **NICHT** die Spitze der Spritze.



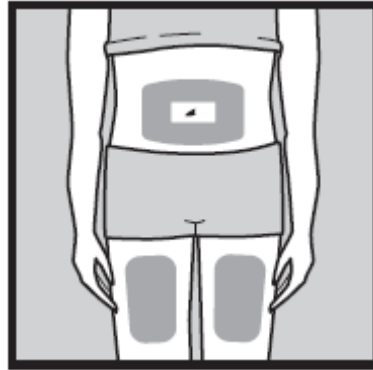
- Wenn eine große Luftblase oder unbenetzte Stellen in der Nähe der Spritzenspitze sichtbar sind, drücken Sie **LANGSAM** die weiße Kolbenstange in die Spritze, bis Flüssigkeit gerade in die Spritzenspitze einfließt. Drücken Sie die weiße Kolbenstange **NICHT** über die Stelle der Dosierung hinaus.
- Wenn Ihre verschriebene Dosis zum Beispiel 0,5 ml ist, dann drücken Sie den Kolben **NICHT** hinter die Stelle von 0,5 ml.
- Prüfen Sie, ob die verbleibende Flüssigkeit in der Spritze mindestens das verschriebene Dosierungsvolumen ist. Wenn das verbleibende Volumen weniger als das verschriebene Dosierungsvolumen ist, verwenden Sie die Spritze **NICHT**; nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf.
- Nehmen Sie mit Ihrer freien Hand die Verpackung mit der Nadel und halten Sie diese so, dass das gelbe Anschlussstück für die Spritze nach unten zeigt.
- Indem Sie die Spritze nach oben halten, führen Sie die Spritzenspitze in das gelbe Anschlussstück für die Spritze und drehen die Spritze in Pfeilrichtung (im Uhrzeigersinn) wie auf dem Bild, bis diese fest ist. Die Nadel ist nun an der Spritze befestigt.



- Nehmen Sie die Nadelverpackung weg, aber entfernen Sie noch **NICHT** die durchsichtige Nadelhülse.
- Legen Sie die Spritze auf Ihre saubere Arbeitsfläche. Machen Sie sofort mit der Vorbereitung der Injektionsstelle und der Vorbereitung der Dosierung weiter.

### 3) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

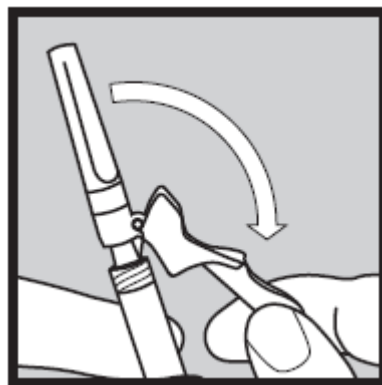
- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus. Verwenden Sie nicht dieselbe Stelle, die für die letzte Injektion verwendet wurde.
- Die neue Injektionsstelle sollte mindestens einen Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle haben.



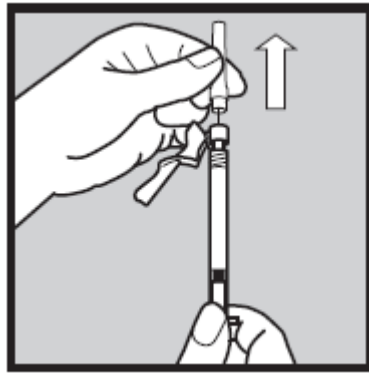
- Injizieren Sie **NICHT** an Stellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt. Sie sollten daher Ihren Arzt aufsuchen, falls solche Stellen vorhanden sind.
- Um die Möglichkeit für eine Infektion zu verringern, wischen Sie die Hautstelle, die für die Injektion vorgesehen ist, mit dem anderen Alkoholtupfer ab.
- Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

### 4) Vorbereitung der Dosierung

- Nehmen Sie die Spritze, die Nadel zeigt nach oben.
- Benutzen Sie die andere Hand, um die pinkfarbene Nadelschutzkappe in Richtung Spritze umzuklappen.



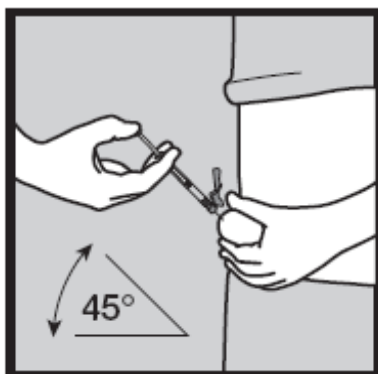
- Entfernen Sie die durchsichtige Nadelhülse, indem Sie diese gerade nach oben mit der anderen Hand abziehen.



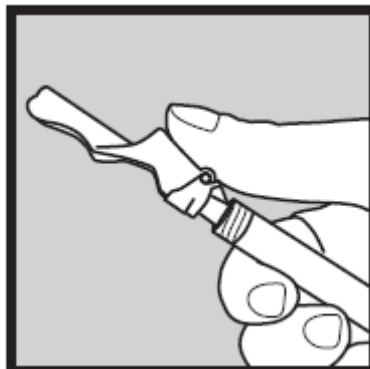
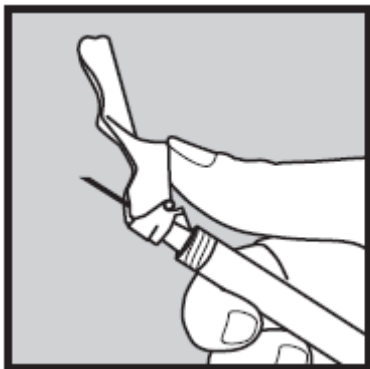
- Die Nadel ist sauber.
- Berühren Sie die Nadel **NICHT**.
- Legen Sie die Spritze zu **KEINER** Zeit ab, nachdem die durchsichtige Nadelhülse abgezogen ist.
- Versuchen Sie **NICHT**, die durchsichtige Nadelhülse auf die Nadel zurückzustecken.
- Halten Sie die Spritze in Augenhöhe, die Nadel zeigt nach oben, um deutlich die Menge zu sehen. Seien Sie vorsichtig, dass das flüssige Arzneimittel nicht in Ihr Auge spritzt.
- Prüfen Sie noch einmal die verschriebene Medikamentenmenge.
- Drücken Sie die weiße Kolbenstange behutsam in die Spritze, bis die Spritze die verschriebene Flüssigkeitsmenge enthält. Überschüssige Flüssigkeit kann aus der Nadel austreten, während die weiße Kolbenstange gedrückt wird. Wischen Sie die Nadel oder die Spritze **NICHT** ab.

### Injektion von Humira

- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand und halten Sie es fest.
- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die Hautfalte in Ihrer Hand wieder los.
- Drücken Sie die weiße Kolbenstange langsam herunter, um das flüssige Arzneimittel zu injizieren, bis die Spritze leer ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel unter Beibehaltung desselben Winkels wie beim Einstechen aus der Haut zurück.



- Klappen Sie die pinkfarbene Nadelschutzkappe behutsam über die Nadel und lassen Sie diese einrasten; legen Sie die Spritze mit der Nadel auf die Arbeitsfläche.
- Stecken Sie die durchsichtige Nadelhülse **NICHT** zurück auf die Nadel.



- 
- Drücken Sie ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle **NICHT**. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

### **Entsorgung der Reste**

- Sie benötigen einen speziellen Abfallbehälter oder entsprechende Anweisungen von Ihrer Krankenschwester, Ihrem Arzt oder Apotheker.
- Legen Sie die Spritze mit Nadel, die Durchstechflasche und den Adapter für die Durchstechflasche in einen speziellen Abfallbehälter. Werfen Sie diese Gegenstände **NICHT** in den gewöhnlichen Haushaltsmüll.
- Spritze, Nadel, Durchstechflasche und Adapter für die Durchstechflasche dürfen **NIE** wieder verwendet werden.
- Bewahren Sie diesen speziellen Abfallbehälter für Kinder jederzeit unzugänglich auf.
- Entsorgen Sie alle anderen verwendeten Gegenstände in Ihrem gewöhnlichen Haushaltsabfall.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten:**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Humira-Flüssigkeit injiziert haben oder wenn Sie Humira häufiger injiziert haben, als der Arzt dem Kind verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt darüber informieren. Nehmen Sie immer den Umkarton oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie eine geringere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten:**

Wenn Sie versehentlich eine geringere Menge Humira-Flüssigkeit injiziert haben oder wenn Sie Humira seltener injiziert haben, als Ihr Arzt oder Apotheker Ihnen gesagt hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, dass das Kind weniger verabreicht bekommen hat. Nehmen Sie immer den Umkarton oder die Durchstechflasche des Arzneimittels mit, selbst wenn diese leer ist.

### **Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben:**

Wenn Sie einmal vergessen haben, dem Kind in Ihrer Obhut eine Injektion mit Humira zu verabreichen, sollten Sie dem Kind die Humira-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie dem Kind die darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn das Kind die Anwendung von Humira abbricht:**

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abbrechen, muss mit dem Arzt des Kindes besprochen werden. Die Symptome können nach Unterbrechung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie bei dem Kind eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.
- 

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie bei dem Kind eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Cellulitis [Entzündung des Unterhautzellgewebes] und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);

- Dehydratation (Flüssigkeitsverlust);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzasen;
- Hoher Blutdruck;
- Plötzliches Erröten;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darmblutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockener Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Psoriasis;
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Harn;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme;
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Opportunistische Infektionen (diese umfassen Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Divertikulitis (Entzündung und Infektion des Dickdarms);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, die die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Tremor (Zittern);
- Neuropathie;

- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Pleuraerguss (nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Reaktivierung von Hepatitis B;
- Autoimmunhepatitis (Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Immunsystem ausgelöst wird);
- Kutane Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße der Haut);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Symptome sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag);
- Lupus-ähnliches Syndrom.

In klinischen Studien wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Symptome haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;

- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden): :

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Lebersversagen.

Wenn das Kind Nebenwirkungen bekommt, informieren Sie den Arzt des Kindes oder den Apotheker. Dies schließt mögliche Nebenwirkungen mit ein, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## **5. WIE IST HUMIRA AUFZUBEWAHREN?**

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Humira enthält**

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“ und enthält keine Konservierungsmittel.



## Wie Humira aussieht und Inhalt der Packung

Humira 40 mg Injektionslösung wird in Durchstechflaschen als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Durchstechflasche ist aus Glas und enthält eine Adalimumablösung. Eine Packung enthält 2 Faltschachteln mit je 1 Durchstechflasche, 1 leeren, sterilen Injektionsspritze, 1 Nadel, 1 Adapter für die Durchstechflasche und 2 Alkoholtupfer.

Humira ist auch als Fertigspritze oder als vorgefüllter Pen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller:

AbbVie Biotechnology GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Deutschland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

#### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: + 32 10 477811

#### Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 477811

#### България

Абот Продъктс ЕООД  
Тел.: +359 02 44 55 400

#### Magyarország

AbbVie Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

#### Česká republika

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 420 267 292 111

#### Malta

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: + 356 22983201

#### Danmark

AbbVie A/S  
Tlf: + 45 72 30-20-28

#### Nederland

AbbVie B.V.  
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

#### Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: + 49 (0) 611 / 1720-0

#### Norge

AbbVie AS  
Tlf: + 47 81 55 99 20

#### Eesti

Abbott Laboratories Baltics  
Läti  
Tel: + 371 67605580

#### Österreich

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

#### Ελλάδα

#### Polska

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: + 30 21 0 9985 222

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: + 34 91 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 13 00

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: + 353 (0) 1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: + 371 67605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: + 371 67605580

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 319 12 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 1908400

**România**

Abbott Products Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o  
Tel: + 386 (1) 23 63 160

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4100

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: + 46 (0) 8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN PATIENTEN

### Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. WAS IST HUMIRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Humira enthält als wirksame Substanz Adalimumab, ein selektives Immunsuppressivum. Humira wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, der axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, der Psoriasis-Arthritis, der Psoriasis, des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Humira wird angewendet, um rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Humira wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren zu behandeln. Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung von einem oder mehreren Gelenken. Die Diagnose wird üblicherweise bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren gestellt. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um Ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

### Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis

Humira wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen zu behandeln. Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um die klinischen Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Psoriasis-Arthritis

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt. Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

### Psoriasis

Humira wird angewendet, um die Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Psoriasis ist eine entzündliche Erkrankung der Haut. Wenn Sie an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis leiden, erhalten Sie zunächst andere Arzneimittel oder beispielsweise eine Phototherapie. Falls Sie auf diese Behandlungen nicht ausreichend ansprechen, werden Sie zur Verminderung der Anzeichen und Beschwerden Ihrer Psoriasis Humira erhalten.

### Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet, um Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Humira ist indiziert zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Krankheitssymptome von Morbus Crohn zu lindern.

## Colitis ulcerosa

Humira wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, werden Sie zur Verminderung der Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung Humira erhalten.

### **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HUMIRA BEACHTEN?**

#### **Humira darf nicht angewendet werden**

- Wenn Sie allergisch gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder dem Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.
- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen mit Symptomen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, auftreten, sollten Sie Humira nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko könnte sich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere opportunistische Infektionen und Sepsis; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Humira behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Screening-Tests (z. B. eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder

einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie in Regionen wohnen oder dorthin reisen, in denen Pilzinfektionen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose vorkommen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Humira kann zu einer Reaktivierung einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung eines HBV lebensbedrohend sein.
- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen.  
Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira erhalten sollten.
- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt.  
Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein

im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

### **Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: wenn möglich sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Humira nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

### **Bei Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder den Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Humira kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra oder Abatacept enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Anwendung von Humira zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Humira unter die Haut (subkutan) injiziert wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Humira haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Humira bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Humira bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Humira und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist der Arzt um Rat zu fragen.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie stillen, sollten Sie während der Humira-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira nicht stillen. Wenn Sie Humira während Ihrer Schwangerschaft erhalten

haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Information siehe unter Abschnitt „Impfung“).

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Das Gefühl, dass der Raum sich dreht, und Beeinträchtigungen des Sehvermögens können bei Anwendung von Humira auftreten.

### **3. WIE IST HUMIRA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

#### Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis

Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Humira bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

#### Kleinkinder, Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 12 Jahren hängt von der Körpergröße und dem Körpergewicht des Kindes ab.

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 13 bis 17 Jahren beträgt 40 mg alle zwei Wochen.



### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasis-Patienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Humira so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg pro Woche erhöhen.

### Kinder oder Jugendliche mit Morbus Crohn

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 40 kg:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als 2 Injektionen an 1 Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als 4 Injektionen an 1 Tag oder als 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche erhöhen.

Für Patienten, die nicht die volle 40-mg-Dosis von Humira benötigen, steht eine Durchstechflasche mit 40 mg Humira zur Verfügung.

### Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Humira beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die Dosis kann als vier Injektionen an einem Tag oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden), 80 mg in Woche 2 und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen.

### **Art der Verabreichung**

Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

### **Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Humira-Injektion:**

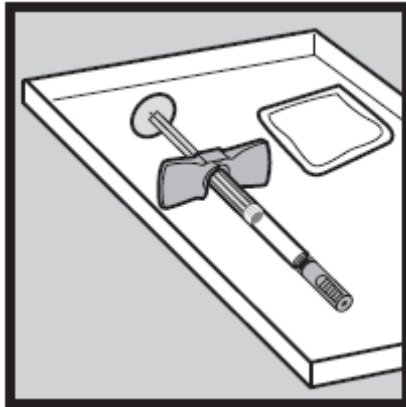
Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Humira zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich

die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

### 1) Vorbereitung

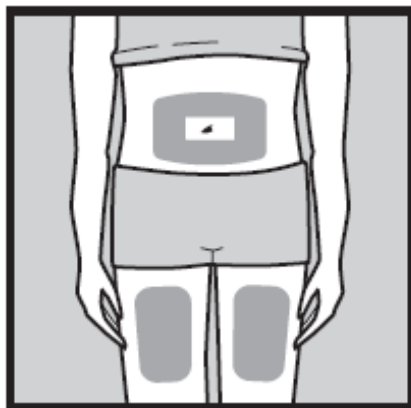
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit:
  - Eine Fertigspritze mit Humira zur Injektion
  - Einen Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf der Spritze. Verwenden Sie das Produkt nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

### 2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

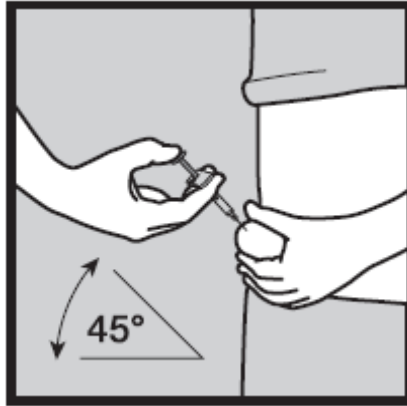
- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus.



- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Injektionsstelle mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

### 3) Injektion von Humira

- Die Spritze NICHT schütteln.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und beachten Sie dabei, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.



- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbte Seite zeigt nach oben.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel unter Beibehaltung desselben Winkels wie beim Einstechen aus der Haut zurück.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

### 4) Entsorgung der Reste

- Die Humira-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Verschließen Sie die Nadel **NIE** wieder mit der Kappe.
- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Humira sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

**Wenn Sie eine größere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten:**

Falls Sie Humira versehentlich häufiger injiziert haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

**Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

**Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen:**

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Ihre Symptome können nach Unterbrechung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Cellulitis [Entzündung des Unterhautzellgewebes] und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Dehydratation (Flüssigkeitsverlust);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augnlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzasen;
- Hoher Blutdruck;
- Plötzliches Erröten;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darmblutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockenen Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Psoriasis;

- Muskelkrämpfe;
- Blut im Harn;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme;
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Opportunistische Infektionen (diese umfassen Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Divertikulitis (Entzündung und Infektion des Dickdarms);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, die die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Tremor (Zittern);
- Neuropathie;
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Pleuraerguss (nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Reaktivierung von Hepatitis B;
- Autoimmunhepatitis (Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Immunsystem ausgelöst wird);
- Kutane Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße der Haut);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Symptome sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag);
- Lupus-ähnliches Syndrom.

In klinischen Studien wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Symptome haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden)::

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Leberversagen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, informieren Sie Ihren Arzt oder den Apotheker. Dies schließt Nebenwirkungen mit ein, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## **5. WIE IST HUMIRA AUFZUBEWAHREN?**

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Fertigspritze für nicht länger als 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald die Spritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, muss sie innerhalb dieser 14 Tage verbraucht oder weggeworfen werden, auch wenn sie in den Kühlschrank zurückgelegt wird.

Sie sollten das Datum der Erstentnahme aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Humira enthält**

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“ und enthält keine Konservierungsmittel.

### **Wie Humira aussieht und Inhalt der Packung**

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Die Humira-Fertigspritze ist aus Glas und enthält eine Adalimumablösung. Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Fertigspritzen zum Gebrauch durch den Patienten und entsprechend 1, 2, 4 oder 6 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Humira ist als Durchstechflasche, Fertigspritze und als vorgefüllter Pen erhältlich.



**Pharmazeutischer Unternehmer:**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

**Hersteller:**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Deutschland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: + 32 10 477811

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 477811

**България**

Абот Продъктс ЕООД  
Тел.:+359 02 44 55 400

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 420 267 292 111

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: + 356 22983201

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: + 45 72 30-20-28

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: + 49 (0) 611 / 1720-0

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Läti  
Tel: + 371 67605580

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε..  
Τηλ: + 30 21 0 9985 222

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 319 12 00

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: + 34 91 337-5200

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 1908400

**France**

AbbVie  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 13 00

**România**

Abbott Products Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 30 00

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: + 353 (0) 1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: + 371 67605580

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: + 371 67605580

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Tel: + 386 (1) 23 63 160

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4100

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: + 46 (0) 8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN PATIENTEN

### Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. WAS IST HUMIRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Humira wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, der axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, der Psoriasis-Arthritis, der Psoriasis, des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Humira wird angewendet, um rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Humira wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren zu behandeln. Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung von einem oder mehreren Gelenken. Die Diagnose wird üblicherweise bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren gestellt. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um Ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

### Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis

Humira wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen zu behandeln. Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder eine axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um die klinischen Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Psoriasis-Arthritis

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt. Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

### Psoriasis

Humira wird angewendet, um die Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Psoriasis ist eine entzündliche Erkrankung der Haut. Wenn Sie an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis leiden, erhalten Sie zunächst andere Arzneimittel oder beispielsweise eine Phototherapie. Falls Sie auf diese Behandlungen nicht ausreichend ansprechen, werden Sie zur Verminderung der Anzeichen und Beschwerden Ihrer Psoriasis Humira erhalten.

### Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet, um Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Humira ist indiziert zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Krankheitssymptome von Morbus Crohn zu lindern.

### Colitis ulcerosa

Humira wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, werden Sie zur Verminderung der Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung Humira erhalten.

## **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HUMIRA BEACHTEN?**

### **Humira darf nicht angewendet werden**

- Wenn Sie allergisch gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder dem Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.
- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen mit Symptomen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, auftreten, sollten Sie Humira nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko könnte sich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere opportunistische Infektionen und Sepsis; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Humira behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Screening-Tests (z. B. eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.
- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie in Regionen wohnen oder dorthin reisen, in denen Pilzinfektionen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose vorkommen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Humira kann zu einer Reaktivierung einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung eines HBV lebensbedrohend sein.
- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen.  
Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira erhalten sollten.
- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt.  
Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden

gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

### **Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: wenn möglich sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Humira nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

### **Bei Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder den Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Humira kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Medikamente einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra oder Abatacept enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

### **Anwendung von Humira zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Humira unter die Haut (subkutan) injiziert wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Humira haben.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Humira bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Humira bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Humira und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist der Arzt um Rat zu fragen.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie stillen, sollten Sie während der Humira-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira nicht stillen. Wenn Sie Humira während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie

Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Information siehe unter Abschnitt „Impfung“).

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Das Gefühl, dass der Raum sich dreht, und Beeinträchtigungen des Sehvermögens können bei Anwendung von Humira auftreten.

### **3. WIE IST HUMIRA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

#### Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis

Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Humira bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

#### Kleinkinder, Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 12 Jahren hängt von der Körpergröße und dem Körpergewicht des Kindes ab.

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 13 bis 17 Jahren beträgt 40 mg alle zwei Wochen.



### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasis-Patienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Humira so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg pro Woche erhöhen.

### Kinder oder Jugendliche mit Morbus Crohn

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 40 kg:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als 2 Injektionen an 1 Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als 4 Injektionen an 1 Tag oder als 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche erhöhen.

Für Patienten, die nicht die volle 40-mg-Dosis von Humira benötigen, steht eine Durchstechflasche mit 40 mg Humira zur Verfügung.

### Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Humira beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die Dosis kann als vier Injektionen an einem Tag oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden), 80 mg in Woche 2 und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen.

### **Art der Verabreichung**

Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

### **Anweisungen zur Vorbereitung und Verabreichung einer Humira-Injektion:**

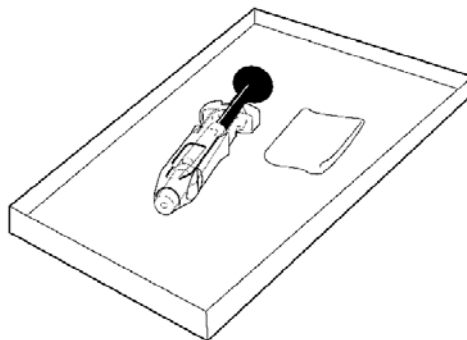
Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Humira zu injizieren ist. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie ihnen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bis Sie sicher sind, dass Sie die Vorbereitung und Verabreichung einer Injektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich

die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

Diese Injektion darf nicht in derselben Spritze oder Durchstechflasche mit einem anderen Arzneimittel gemischt werden.

### 1) Vorbereitung

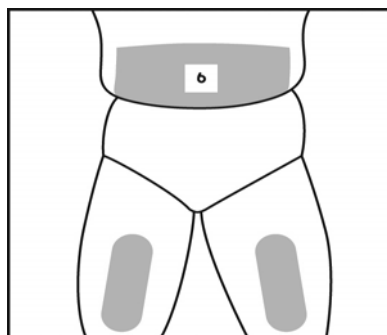
- Waschen Sie sich gründlich die Hände.
- Stellen Sie die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit:
  - Eine Fertigspritze mit Humira zur Injektion
  - Einen Alkoholtupfer



- Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf der Spritze. Verwenden Sie das Produkt nicht nach Ablauf des angegebenen Datums (Monat und Jahr).

### 2) Auswahl und Vorbereitung der Injektionsstelle

- Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch.

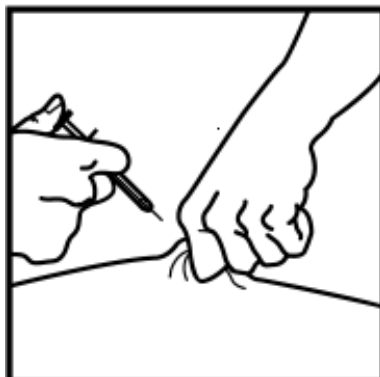


- Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
  - Injizieren Sie nicht an Stellen, an denen die Haut gerötet oder hart ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bedeuten, dass eine Infektion vorliegt.
  - Wischen Sie die Injektionsstelle mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer in einer Kreisbewegung ab.
  - Berühren Sie diese Stelle vor der Injektion nicht mehr.

### 3) Injektion von Humira

- Die Spritze NICHT schütteln.

- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Spritze und beachten Sie dabei, die Nadel nicht zu berühren oder sie mit einer anderen Oberfläche in Kontakt zu bringen.
- Greifen Sie ein Stück der gereinigten Hautfläche mit einer Hand und halten Sie es fest.



- Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze in einem Winkel von etwa 45° zur Haut. Die eingekerbte Seite zeigt nach oben.
- Stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, kurzen Bewegung vollständig in die Haut.
- Lassen Sie die mit der ersten Hand gehaltene Hautfalte wieder los.
- Drücken Sie den Kolben langsam herunter, um die Lösung zu injizieren. Es kann zwischen 2 und 5 Sekunden dauern, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn die Spritze leer ist, ziehen Sie die Nadel unter Beibehaltung desselben Winkels wie beim Einstechen aus der Haut zurück.
- Halten Sie die Spritze in einer Hand und mit der anderen Hand schieben Sie die äußere Schutzvorrichtung vollständig über die ungeschützte Nadel.
- Drücken Sie Ihren Daumen oder ein Stück Verbandmull 10 Sekunden lang auf die Einstichstelle. Es kann eine leichte Blutung auftreten. Reiben Sie die Einstichstelle nicht. Wenn Sie möchten, können Sie ein Pflaster anlegen.

#### 4) Entsorgung der Reste

- Die Humira-Spritze sollte **NIE** wiederverwendet werden. Verschließen Sie die Nadel **NIE** wieder mit der Kappe.
- Werfen Sie die benutzte Spritze nach der Injektion von Humira sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten:**

Falls Sie Humira versehentlich häufiger injiziert haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

#### **Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen:**

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Ihre Symptome können nach Unterbrechung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.
- 

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);
- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Cellulitis [Entzündung des Unterhautzellgewebes] und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;

- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Dehydratation (Flüssigkeitsverlust);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Plötzliches Erröten;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darmblutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockenen Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Psoriasis;
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Harn;
- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme;
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Opportunistische Infektionen (diese umfassen Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Divertikulitis (Entzündung und Infektion des Dickdarms);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, die die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Tremor (Zittern);
- Neuropathie;
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Pleuraerguss (nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);
- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Reaktivierung von Hepatitis B;
- Autoimmunhepatitis (Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Immunsystem ausgelöst wird);

- Kutane Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße der Haut);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Symptome sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag);
- Lupus-ähnliches Syndrom.

In klinischen Studien wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Symptome haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden)::

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Leberversagen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, informieren Sie Ihren Arzt oder den Apotheker. Dies schließt mögliche Nebenwirkungen mit ein, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## 5. WIE IST HUMIRA AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf eine einzelne Fertigspritze für nicht länger als 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

Sobald die Spritze dem Kühlschrank entnommen wurde, um sie bei Raumtemperatur zu lagern, muss sie innerhalb dieser 14 Tage verbraucht oder weggeworfen werden, auch wenn sie in den Kühlschrank zurückgelegt wird.

Sie sollten das Datum der Erstentnahme aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Humira enthält**

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“ und enthält keine Konservierungsmittel.

### **Wie Humira aussieht und Inhalt der Packung**

Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze mit Stichschutz-System wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Die Fertigspritze von Humira ist eine Glasspritze mit Stichschutz und enthält eine Adalimumablösung. Jede Packung enthält 1 Fertigspritze mit Stichschutz zum Gebrauch durch Krankenhaus- oder Pflegepersonal und entsprechend 1 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Humira ist als Durchstechflasche, Fertigspritze und als vorgefüllter Pen erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller:**

AbbVie Biotechnology GmbH  
Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Deutschland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:



**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: + 32 10 477811

**България**

Абот Продъктс ЕООД  
Тел.: +359 02 44 55 400

**Česká republika**

AbbVie s.r.o  
Tel: + 420 267 292 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: + 45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: + 49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Läti  
Tel: + 371 67605580

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α. Ε.  
Τηλ: + 30 21 0 9985 222

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: + 34 91 337-5200

**France**

AbbVie  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 13 00

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: + 353 (0) 1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l  
Tel: + 39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: + 356 22983201

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 319 12 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 1908400

**România**

Abbott Products Romania S.R.L.  
Tel: + 40 21 529 30 00

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Tel: + 386 (1) 23 63 160

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4100

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: + 46 (0) 8 684 44 600

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: + 371 67605580

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: + 371 67605580

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN PATIENTEN

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

Adalimumab

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Ihr Arzt wird Ihnen auch einen Patientenpass aushändigen, der wichtige Informationen zur Sicherheit enthält, die Sie vor und während der Behandlung mit Humira beachten sollten. Führen Sie diesen Patientenpass mit sich.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Humira und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Humira beachten?
3. Wie ist Humira anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Humira aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere weitere Informationen

### **1. WAS IST HUMIRA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Humira wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis, der ankylosierenden Spondylitis, der axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, der Psoriasis-Arthritis, der Psoriasis, des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa eingesetzt. Es ist ein Arzneimittel, das den Entzündungsprozess dieser Erkrankungen vermindert. Der wirksame Bestandteil, Adalimumab, ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der in Zellkulturen hergestellt wird. Monoklonale Antikörper sind Eiweiße (Proteine), die bestimmte andere Proteine erkennen und binden. Adalimumab bindet an ein spezifisches Protein (Tumornekrosefaktor oder TNF- $\alpha$ ), das bei entzündlichen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa in erhöhten Konzentrationen vorliegt.

#### Rheumatoide Arthritis

Humira wird angewendet, um rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Die rheumatoide Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung der Gelenke. Wenn Sie eine mäßige bis schwere aktive rheumatoide Arthritis haben, werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um Ihre rheumatoide Arthritis zu behandeln.

Humira kann auch zur Behandlung einer schweren aktiven und fortschreitenden (progressiven) rheumatoiden Arthritis ohne vorherige Methotrexat-Behandlung eingesetzt werden.

Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Humira wird üblicherweise mit Methotrexat verwendet. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

### Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira wird angewendet, um die polyartikuläre idiopathische Arthritis bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 17 Jahren zu behandeln. Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine entzündliche Erkrankung von einem oder mehreren Gelenken. Die Diagnose wird üblicherweise bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren gestellt. Es werden Ihnen möglicherweise zunächst andere krankheitsmodifizierende Medikamente wie Methotrexat verabreicht. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um Ihre polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis zu behandeln.

### Ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis

Humira wird angewendet, um die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen zu behandeln. Die ankylosierende Spondylitis und axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis sind entzündliche Erkrankungen der Wirbelsäule. Wenn Sie eine ankylosierende Spondylitis oder axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis haben, erhalten Sie zunächst andere Medikamente. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, wird Ihnen Humira verabreicht, um die klinischen Anzeichen und Symptome Ihrer Krankheit zu vermindern.

### Psoriasis-Arthritis

Humira wird angewendet, um die Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen zu behandeln. Die Psoriasis-Arthritis ist eine Entzündung der Gelenke, die in Verbindung mit Psoriasis auftritt. Humira verlangsamt das Fortschreiten der durch die Erkrankung verursachten Knorpel- und Knochenschädigungen der Gelenke und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

### Psoriasis

Humira wird angewendet, um die Psoriasis bei Erwachsenen zu behandeln. Psoriasis ist eine entzündliche Erkrankung der Haut. Wenn Sie an mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis leiden, erhalten Sie zunächst andere Arzneimittel oder beispielsweise eine Phototherapie. Falls Sie auf diese Behandlungen nicht ausreichend ansprechen, werden Sie zur Verminderung der Anzeichen und Beschwerden Ihrer Psoriasis Humira erhalten.

### Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen

Humira wird angewendet, um Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren zu behandeln. Morbus Crohn ist eine entzündliche Erkrankung des Magen-Darm-Trakts. Humira ist indiziert zur Behandlung von Morbus Crohn bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. Wenn Sie an Morbus Crohn leiden, werden Sie zunächst mit anderen Medikamenten behandelt. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Medikamente ansprechen, erhalten Sie Humira, um die Krankheitssymptome von Morbus Crohn zu lindern.

## Colitis ulcerosa

Humira wird angewendet, um Colitis ulcerosa bei Erwachsenen zu behandeln. Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darmes. Wenn Sie an Colitis ulcerosa leiden, erhalten Sie zuerst andere Arzneimittel. Wenn Sie nicht ausreichend auf diese Arzneimittel ansprechen, werden Sie zur Verminderung der Anzeichen und Beschwerden Ihrer Erkrankung Humira erhalten.

## **2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HUMIRA BEACHTEN?**

### **Humira darf nicht angewendet werden**

- Wenn Sie allergisch gegenüber Adalimumab oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (aufgelistet in Abschnitt 6).
- Wenn Sie an einer schweren Infektion leiden, einschließlich einer aktiven Tuberkulose (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome von Infektionen, z. B. Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit, Zahnprobleme, vorliegen.
- Wenn Sie an mäßiger bis schwerer Herzschwäche (Herzinsuffizienz) leiden. Es ist wichtig, dass Sie Ihrem Arzt über zurückliegende oder bestehende ernsthafte Herzbeschwerden berichten (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder dem Apotheker, bevor Sie Humira anwenden.
- Sollten bei Ihnen allergische Reaktionen mit Symptomen, wie z. B. Engegefühl in der Brust, pfeifende Atemgeräusche, Benommenheit/Schwindel, Schwellungen oder Hautausschlag, auftreten, sollten Sie Humira nicht weiter injizieren und sich unverzüglich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.
- Wenn Sie an einer Infektion leiden, einschließlich einer seit längerer Zeit bestehenden oder örtlich begrenzten Infektion (z. B. ein Unterschenkelgeschwür), ziehen Sie Ihren Arzt zu Rate, bevor Sie mit der Humira-Behandlung beginnen. Wenn Sie unsicher sind, fragen Sie bitte Ihren Arzt.
- Während der Behandlung mit Humira können Sie leichter an Infektionen erkranken. Das Risiko könnte sich erhöhen, wenn Ihre Lungenfunktion beeinträchtigt ist. Diese Infektionen können schwer sein und umfassen Tuberkulose, Infektionen, die durch Viren, Pilze, Parasiten oder Bakterien verursacht werden, oder andere opportunistische Infektionen und Sepsis; diese können in seltenen Fällen lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn bei Ihnen Symptome wie Fieber, Wunden, Abgeschlagenheit oder Zahnprobleme auftreten. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Da Fälle von Tuberkulose bei mit Humira behandelten Patienten berichtet wurden, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Humira auf Anzeichen und Symptome einer Tuberkulose untersuchen. Zu dieser gründlichen Untersuchung gehören die Aufnahme einer umfassenden medizinischen Vorgeschichte und geeignete Screening-Tests (z. B. eine Röntgen-Thorax-Aufnahme und ein Tuberkulintest). Die Durchführung und Ergebnisse dieser Tests sollten in Ihrem Patientenpass dokumentiert werden. Es ist sehr wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie jemals Tuberkulose hatten oder wenn Sie in engem Kontakt zu jemandem standen, der Tuberkulose hatte. Tuberkulose kann sich während der Behandlung entwickeln, sogar wenn Sie eine vorbeugende Behandlung gegen Tuberkulose bekommen haben. Sollten Symptome einer Tuberkulose (anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Teilnahmslosigkeit, leichtes Fieber) oder

einer anderen Infektion während oder nach der Behandlung auftreten, benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

- Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie in Regionen wohnen oder dorthin reisen, in denen Pilzinfektionen wie z. B. Histoplasmose, Kokzidioidomykose oder Blastomykose vorkommen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie in der Vergangenheit unter wiederkehrenden Infektionen oder anderen Krankheiten litten, die das Risiko einer Infektion erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, wenn Sie eine aktive HBV-Infektion haben oder wenn Sie ein erhöhtes Risiko für eine HBV-Infektion aufweisen. Ihr Arzt sollte Sie auf HBV untersuchen. Humira kann zu einer Reaktivierung einer HBV-Infektion bei Personen führen, die dieses Virus tragen. In einigen seltenen Fällen, besonders bei der zusätzlichen Anwendung von Arzneimitteln, die das Immunsystem unterdrücken, kann die Reaktivierung eines HBV lebensbedrohend sein.
- Wenn Sie über 65 Jahre alt sind, können Sie für Infektionen anfälliger sein, während Sie Humira nehmen.  
Sie und Ihr Arzt sollten besonders auf Anzeichen einer Infektion achten, während Sie mit Humira behandelt werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Anzeichen von Infektionen wie Fieber, Wunden, Gefühl der Müdigkeit oder Zahnprobleme bekommen.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einem operativen Eingriff oder einer Zahnbehandlung über Ihre Behandlung mit Humira. Ihr Arzt kann eine kurzzeitige Unterbrechung der Humira-Behandlung empfehlen.
- Wenn Sie eine demyelinisierende Erkrankung wie z. B. multiple Sklerose haben, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Sie Humira erhalten sollten.
- Gewisse Impfstoffe können Infektionen verursachen und sollten während der Behandlung mit Humira nicht verwendet werden. Bitte besprechen Sie jede Impfung vorher mit Ihrem Arzt. Bei Kindern und Jugendlichen wird empfohlen, nach Möglichkeit vor Therapiebeginn mit Humira alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den gegenwärtigen Richtlinien auf den aktuellen Stand zu bringen. Wenn Sie Humira während der Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko während der ersten 5 Monate nach der letzten Dosis, die Sie während der Schwangerschaft erhalten hatten, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, so dass diese darüber entscheiden können, ob Ihr Säugling eine Impfung erhalten sollte.
- Wenn Sie eine leichte Herzschwäche (Herzinsuffizienz) haben und mit Humira behandelt werden, muss Ihre Herzinsuffizienz sorgfältig durch Ihren Arzt überwacht werden. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt darüber informieren, wenn Sie schwerwiegende Herzprobleme haben oder gehabt haben. Entwickeln Sie neue oder sich verschlechternde Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. Kurzatmigkeit oder Anschwellen der Füße), müssen Sie sofort mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt wird dann entscheiden, ob Sie Humira weiterhin erhalten sollten.
- Die körpereigene Produktion von Blutzellen, die Ihrem Körper bei der Bekämpfung von Infektionen oder beim Stoppen von Blutungen helfen, kann bei einigen Patienten vermindert sein. Wenn Sie anhaltendes Fieber bekommen, sehr leicht blaue Flecken entwickeln oder bluten oder sehr blass aussehen, benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt.  
Ihr Arzt wird möglicherweise entscheiden, die Behandlung zu beenden.
- Bei Patienten (Kindern und Erwachsenen), die Humira oder andere TNF-Blocker erhielten, wurden sehr seltene Fälle von bestimmten Krebsarten berichtet. Patienten mit schwereren Verlaufsformen der rheumatoiden Arthritis und langjährig bestehender Erkrankung können ein

im Vergleich zum Durchschnitt erhöhtes Risiko aufweisen für die Entwicklung eines Lymphoms (eine Krebsform, die das Lymphsystem betrifft) und von Leukämie (eine Krebsform, die das Blut und das Knochenmark betrifft). Wenn Sie Humira anwenden, kann sich Ihr Risiko, Lymphome, Leukämie oder andere Krebsformen zu entwickeln, möglicherweise erhöhen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Humira behandelt wurden, eine besondere und schwere Form des Lymphoms beobachtet. Einige dieser Patienten wurden gleichzeitig mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zusammen mit Humira einnehmen. Darüber hinaus wurden bei Patienten unter Humira-Therapie Fälle mit Hauttumoren, die keine Melanome waren, beobachtet. Falls während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Aussehen bereits bestehender Hautläsionen verändert, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bei Patienten mit einer besonderen Art von Lungenerkrankung, der chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), sind unter Behandlung mit einem anderen TNF-Blocker Krebsarten aufgetreten, die keine Lymphome waren. Wenn Sie COPD haben oder wenn Sie stark rauchen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob die Behandlung mit einem TNF-Blocker für Sie geeignet ist.

### **Kinder und Jugendliche**

- Impfungen: wenn möglich sollten Kinder und Jugendliche vor Anwendung von Humira auf dem neuesten Stand mit allen Impfungen sein.
- Wenden Sie Humira nicht bei Kleinkindern mit polyartikulärer juveniler Arthritis an, die jünger als 2 Jahre sind.

### **Bei Anwendung von Humira zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder den Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder Sie beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Humira kann zusammen mit Methotrexat oder bestimmten krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Sulfasalazin, Hydroxychloroquin, Leflunomid und injizierbaren Goldzubereitungen), Steroiden oder Schmerzmitteln, einschließlich nicht-steroidaler entzündungshemmender Antirheumatika (NSAR), verwendet werden.

Sie dürfen Humira nicht zusammen mit Arzneimitteln, die als wirksame Substanz Anakinra oder Abatacept enthalten, verwenden. Sollten Sie Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

## **Anwendung von Humira zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Da Humira unter die Haut (subkutan) injiziert wird, sollten Nahrungsmittel und Getränke keinen Einfluss auf Humira haben.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Wirkungen von Humira bei schwangeren Frauen sind nicht bekannt. Deshalb wird die Anwendung von Humira bei Schwangeren nicht empfohlen. Zur Verhütung einer Schwangerschaft während der Behandlung mit Humira und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira müssen Sie geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anwenden. Bei Eintritt einer Schwangerschaft ist der Arzt um Rat zu fragen.

Es ist nicht bekannt, ob Adalimumab in die Muttermilch übergeht.

Wenn Sie stillen, sollten Sie während der Humira-Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Humira nicht stillen. Wenn Sie Humira während Ihrer Schwangerschaft erhalten haben, hat Ihr Säugling eventuell ein erhöhtes Risiko, eine Infektion zu bekommen. Es ist wichtig, dass Sie den Ärzten des Kindes und anderem Fachpersonal im Gesundheitswesen mitteilen, dass Sie Humira während der Schwangerschaft angewendet haben, bevor Ihr Säugling eine Impfung bekommt (weitere Information siehe unter Abschnitt „Impfung“).

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Humira kann einen geringen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen haben. Das Gefühl, dass der Raum sich dreht, und Beeinträchtigungen des Sehvermögens können bei Anwendung von Humira auftreten.

## **3. WIE IST HUMIRA ANZUWENDEN?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers an. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie nicht sicher sind.

### Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis oder axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis

Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Anwendung). Die übliche Dosis für Erwachsene mit rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis, axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis und für Patienten mit Psoriasis-Arthritis beträgt 40 mg Adalimumab, die alle zwei Wochen als Einzeldosis verabreicht wird.

Während Sie Humira bei rheumatoider Arthritis anwenden, wird die Gabe von Methotrexat fortgesetzt. Sollte Ihr Arzt die Gabe von Methotrexat als nicht geeignet erachten, kann Humira auch alleine angewendet werden.

Falls Sie unter rheumatoider Arthritis leiden und kein Methotrexat begleitend zu Ihrer Therapie mit Humira erhalten, kann Ihr Arzt sich für eine wöchentliche Gabe von 40 mg Adalimumab entscheiden.

### Kleinkinder, Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 12 Jahren hängt von der Körpergröße und dem Körpergewicht des Kindes ab.

Die empfohlene Dosis von Humira für Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 13 bis 17 Jahren beträgt 40 mg alle zwei Wochen.



### Erwachsene mit Psoriasis

Die übliche Dosierung für erwachsene Psoriasis-Patienten beträgt 80 mg als Anfangsdosis, gefolgt von 40 mg jede zweite Woche, beginnend eine Woche nach der Anfangsdosis. Sie sollten Humira so lange injizieren, wie dies von Ihrem Arzt angeordnet wurde.

### Erwachsene mit Morbus Crohn

Die übliche Dosierung für Morbus Crohn ist zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg alle zwei Wochen zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann Ihnen Ihr Arzt eine Anfangsdosis von 160 mg (4 Injektionen an einem Tag oder 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später und danach 40 mg alle zwei Wochen. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg pro Woche erhöhen.

### Kinder oder Jugendliche mit Morbus Crohn

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 40 kg:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 40 mg, gefolgt von 20 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 80 mg (als 2 Injektionen an 1 Tag) verschreiben, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 20 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 20 mg jede Woche erhöhen.

#### Kinder oder Jugendliche mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr:

Die übliche Dosierung beträgt zu Beginn 80 mg, gefolgt von 40 mg zwei Wochen später. Wenn ein schnelleres Eintreten der Wirkung erforderlich ist, kann der Arzt des Kindes eine Anfangsdosis von 160 mg (als 4 Injektionen an 1 Tag oder als 2 Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) verschreiben, gefolgt von 80 mg zwei Wochen später.

Danach beträgt die übliche Dosierung 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem, wie das Kind anspricht, kann der Arzt die Dosishäufigkeit auf 40 mg jede Woche erhöhen.

Für Patienten, die nicht die volle 40-mg-Dosis von Humira benötigen, steht eine Durchstechflasche mit 40 mg Humira zur Verfügung.

### Erwachsene mit Colitis ulcerosa

Die übliche Dosis von Humira beträgt für Erwachsene mit Colitis ulcerosa 160 mg in Woche 0 (die Dosis kann als vier Injektionen an einem Tag oder als zwei Injektionen pro Tag an zwei aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht werden), 80 mg in Woche 2 und danach 40 mg jede zweite Woche. Je nachdem wie Sie ansprechen, kann Ihr Arzt die Dosis auf 40 mg jede Woche erhöhen.

### **Art der Verabreichung**

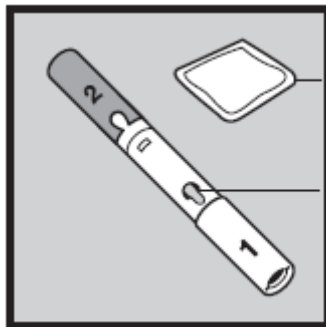
Humira wird unter die Haut injiziert (subkutane Injektion).

## Selbstinjektion von Humira

Die folgenden Anweisungen erläutern Ihnen, wie Sie sich eine Humira-Injektion unter Verwendung des Humira-Pens selbst verabreichen. Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und folgen Sie diesen Schritt für Schritt. Ihr(e) Arzt/Ärztin oder dessen/deren Mitarbeiter(in) werden Ihnen die Technik der Selbstinjektion erklären. Versuchen Sie nicht, ohne vorherige fachkundige Einweisung durch geschultes Personal, sich eine Injektion zu verabreichen. Die notwendigen Vorbereitungsmaßnahmen und die Verabreichung einer Injektion mit dem Humira-Pen sollten Sie vor der Selbstinjektion verstanden haben. Nach einer sorgfältigen Einweisung können Sie sich die Injektion selbst verabreichen oder von einer anderen Person verabreichen lassen, z. B. einem Familienangehörigen oder Freund.

### Welche vorbereitenden Maßnahmen sind erforderlich, bevor ich mir eine subkutane Injektion mit Humira verabreiche?

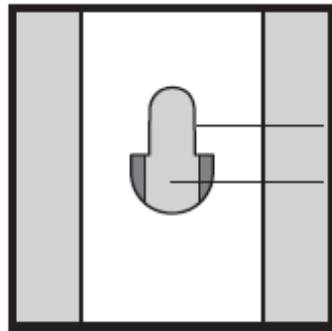
1. Waschen Sie sich gründlich die Hände.
2. Nehmen Sie eine Blisterpackung, die einen vorgefüllten Humira-Pen enthält, aus dem Kühlschrank.
3. Schütteln Sie den Humira-Pen nicht und vermeiden Sie starke Stöße (wie z. B. fallen lassen).
4. Stellen Sie für die Injektion die folgenden Gegenstände auf einer sauberen Oberfläche bereit.
  - Einen vorgefüllten Humira-Pen
  - Einen Alkoholtupfer



Alkoholtupfer

Sichtfenster

5. Überprüfen Sie das Verfallsdatum auf dem Etikett des Humira-Pens (Verwendbar bis). Verwenden Sie das Arzneimittel nicht nach Ablauf des angegebenen Verfallsdatums (Monat und Jahr).
6. Halten Sie den Humira-Pen so, dass die graue Schutzkappe mit der Nummer 1 (,Kappe 1') nach oben zeigt. Überprüfen Sie die Humira-Lösung durch die beidseitigen Sichtfenster des Humira-Pens. Die Lösung muss klar und farblos sein. Wenn sie trüb oder verfärbt ist oder Flocken oder Partikel enthält, darf sie nicht verwendet werden. Verwenden Sie keinen Humira-Pen, der eingefroren oder direktem Sonnenlicht ausgesetzt war. Entfernen Sie die beiden Kappen, sowohl die graue als auch die rote Kappe, erst **unmittelbar** vor der Injektion.

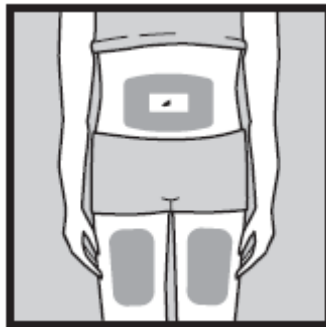


Sichtfenster

klare Flüssigkeit in der Spritze

### Welche Körperstellen sind für eine Injektion mit Humira geeignet?

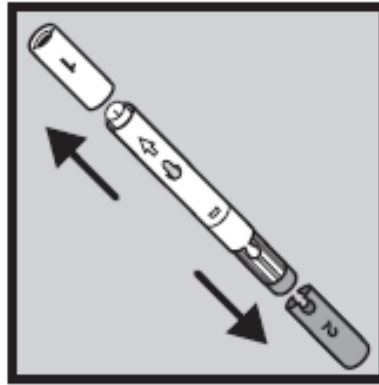
1. Wählen Sie eine Stelle am Oberschenkel oder Bauch aus (ausgenommen ist der angrenzende Bereich um den Nabel), wie auf der folgenden Illustration in grau dargestellt ist:



2. Wechseln Sie die Stelle der Injektion jedes Mal, um lokale schmerzhaft Stellen zu vermeiden. Jede neue Injektion sollte mindestens im Abstand von 3 cm von der letzten Injektionsstelle verabreicht werden.
3. Injizieren Sie nicht an Körperstellen, an denen die Haut gerötet oder verhärtet ist oder an denen sich ein Bluterguss befindet. Dies kann bereits auf eine Infektion hinweisen.

### Wie verabreiche ich mir die Injektion mit dem Humira-Pen?

1. Wischen Sie die Injektionsstelle in einer Kreisbewegung mit dem mitgelieferten Alkoholtupfer ab. Vermeiden Sie es, die gereinigte Stelle vor der Injektion noch einmal zu berühren.
2. Entfernen Sie die beiden Kappen, sowohl die graue als auch die rote Kappe, erst **unmittelbar** vor der Injektion. Halten Sie das graue Teilstück des vorgefüllten Pens mit einer Hand. Legen Sie die Hand so auf die Mitte des Pens, dass weder die graue Kappe mit der Aufschrift (1) noch die rote Kappe mit der Aufschrift (2) bedeckt ist. Halten Sie nun den Humira-Pen so in der Hand, dass die graue Schutzkappe mit der Aufschrift (1) nach oben zeigt. Entfernen Sie mit der zweiten Hand die graue Schutzkappe (1) und legen Sie die Kappe weg. Überprüfen Sie, ob die kleine graue Nadelabdeckung ebenfalls vollständig entfernt wurde. Es macht nichts, wenn wenige kleine Flüssigkeitstropfen aus der Nadel entweichen. Die weiße Nadelschutzhülse ist jetzt sichtbar. Vermeiden Sie, die Nadel im Inneren der weißen Schutzhülse zu berühren.  
**ACHTUNG: Die entfernte Schutzkappe** auf keinen Fall wieder auf den Pen aufsetzen, da Sie die Nadel im Inneren des Humira-Pens beschädigen könnten.

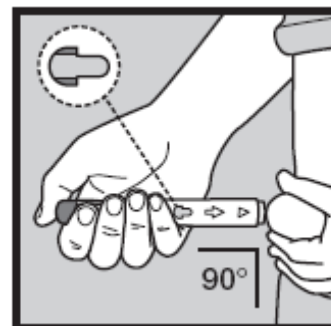
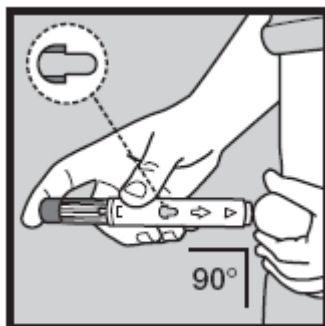


- Entfernen Sie nun die rote Schutzkappe mit der Nummer (2), indem Sie die Kappe in einem  $180^{\circ}$  Winkel abziehen. Das jetzt zugängliche rote Endstück des Pens ist der Aktivierungsknopf, der den Start der Injektion einleitet. Der Humira-Pen ist nun aktiviert und für die Anwendung bereit.

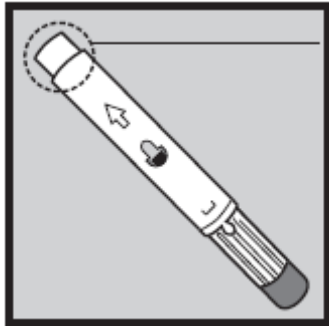
**ACHTUNG:** Drücken Sie auf keinen Fall den roten Aktivierungsknopf, bevor der Humira-Pen nicht richtig positioniert ist und Sie für den Start der Injektion bereit sind. Durch einen verfrühten Knopfdruck würden Sie das Arzneimittel freisetzen und die Humira-Lösung ginge verloren. **Versehen Sie den Humira-Pen vor der Injektion auf keinen Fall wieder mit der Schutzkappe**, da das Berühren des Aktivierungsknopfes durch die Schutzkappe ebenfalls zur Freisetzung des Arzneimittels führen kann.

### Verabreichen der Injektion

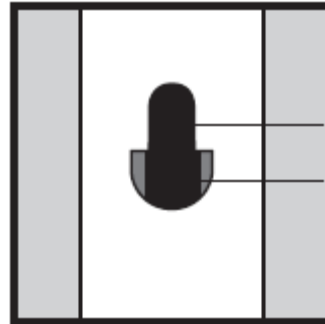
- Greifen Sie behutsam ein Stück der gereinigten Hautfläche mit der freien Hand und halten Sie es fest (siehe unten).
- Nehmen Sie den Pen so in die Hand, dass Sie den roten Aktivierungsknopf nicht berühren und der rote Aktivierungsknopf vom Körper weg zeigt. Setzen Sie das weiße Ende des Humira-Pens im rechten Winkel ( $90^{\circ}$ ) auf die Injektionsstelle, so dass Sie eines der Sichtfenster gut sehen können. Es ist normal, wenn eine oder mehrere Blasen im Fenster sichtbar sind.
- Üben Sie nun einen leichten Druck auf die Injektionsstelle mit dem Humira-Pen aus (und halten Sie dabei den Humira-Pen ganz ruhig auf einer Stelle).
- Sobald Sie für die Injektion bereit sind, drücken Sie mit Ihrem Zeigefinger oder Daumen auf den roten Aktivierungsknopf (siehe unten). Sie werden ein lautes ‚Klick‘ hören, das Ihnen signalisiert, dass nun die Nadel freigesetzt wird. Wenn die Nadel in die Haut eindringt, werden Sie einen kleinen Stich fühlen.
- Halten Sie während der Injektion den Humira-Pen mit stetem Druck **für ca. 10 Sekunden an derselben Stelle, um eine vollständige Injektion zu gewährleisten**. Entfernen Sie den Pen erst, wenn die Verabreichung der Injektion abgeschlossen ist.



6. Im Sichtfenster sehen Sie während der Injektion eine gelbe Markierung, die sich in Richtung des Körpers bewegt. Die Injektion ist vollständig verabreicht, wenn sich die gelbe Markierung nicht mehr bewegt und das Sichtfenster vollständig gelb gefärbt ist.
7. Nach Beendigung der Injektion ziehen Sie den Pen geradeaus von der Injektionsstelle ab. Die weiße Nadelhülse wird sich dabei über die Nadel schieben und über der Nadelspitze arretieren. Versuchen Sie nicht, die Nadel zu berühren. Die weiße Nadelhülse ist dazu da, Sie vor der Berührung der Nadel zu schützen.



Weißer  
Nadelschutzhülse



Sichtfenster  
Gelbe  
Markierung wird  
sichtbar

8. Es kann eine leichte Blutung an der Injektionsstelle auftreten. In diesem Falle drücken Sie mit einem Wattebausch oder einem Stück Mull für 10 Sekunden auf die Injektionsstelle, um die Blutung zu stoppen. Reiben Sie dabei nicht über die Einstichstelle. Bei Bedarf können Sie ein Pflaster benutzen.

### Entsorgung der Reste

- Verwenden Sie jeden vorgefüllten Pen nur für eine Injektion. Verschließen Sie den vorgefüllten Pen nie wieder mit einer der abgezogenen Schutzkappen.
- Werfen Sie den benutzten Pen nach der Injektion von Humira sofort in einen speziellen Abfallbehälter, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, Ihrer Krankenschwester oder Ihres Apothekers.
- Bewahren Sie diesen Behälter für Kinder unzugänglich auf.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Humira injiziert haben, als Sie sollten:**

Falls Sie Humira versehentlich häufiger injiziert haben, als der Arzt Ihnen verordnet hat, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker darüber informieren. Nehmen Sie immer die Faltschachtel des Arzneimittels mit, auch wenn sie leer ist.

### **Wenn Sie die Injektion von Humira vergessen haben:**

Wenn Sie einmal eine Injektion vergessen haben, sollten Sie die nächste Humira-Dosis injizieren, sobald Ihnen dies auffällt. Injizieren Sie Ihre darauffolgende Dosis an dem ursprünglich vorgesehenen Tag, wie Sie es getan hätten, wenn Sie die Injektion nicht vergessen hätten.

### **Wenn Sie die Anwendung von Humira abbrechen:**

Die Entscheidung, die Anwendung von Humira abzubrechen, müssen Sie mit Ihrem Arzt besprechen. Ihre Symptome können nach Unterbrechung zurückkehren.

Sollten Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Produktes haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?**

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen sind leicht bis mäßiggradig ausgeprägt. Jedoch können einige auch schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern. Nebenwirkungen können mindestens bis vier Monate nach der letzten Injektion von Humira auftreten.

Benachrichtigen Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Starker Hautausschlag, Nesselsucht oder andere Anzeichen einer allergischen Reaktion;
- Schwellung im Gesicht, an Händen oder Füßen;
- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken;
- Kurzatmigkeit bei Belastung oder im Liegen oder Schwellung der Füße.
- 

Benachrichtigen Sie bitte so bald wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Krankheitsgefühl, Wunden, Zahnprobleme, Brennen beim Wasserlassen;
- Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit;
- Husten;
- Kribbeln;
- Taubheit;
- Doppeltsehen;
- Schwäche in Armen oder Beinen;
- Eine Beule oder offene Stellen, die nicht abheilen;
- Anzeichen und Symptome, die auf eine mögliche Erkrankung des blutbildenden Systems hinweisen, wie anhaltendes Fieber, Blutergüsse, Blässe.

Die oben beschriebenen Symptome können Anzeichen der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sein, die mit Humira beobachtet wurden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Schwellung, Rötung oder Juckreiz);

- Infektionen der Atemwege (einschließlich Erkältung, Fließschnupfen, Infektion der Nasennebenhöhlen, Lungenentzündung);
- Kopfschmerzen;
- Bauchschmerzen;
- Übelkeit und Erbrechen;
- Hautausschlag;
- Schmerzen in Muskeln und Knochen.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Schwere Infektionen (einschließlich Blutvergiftung und Virusgrippe);
- Infektionen der Haut (einschließlich Cellulitis [Entzündung des Unterhautzellgewebes] und Gürtelrose);
- Infektionen des Ohres;
- Infektionen des Mundes (einschließlich Zahninfektionen und Fieberbläschen);
- Infektionen der Fortpflanzungsorgane;
- Harnwegsinfektion;
- Pilzinfektionen;
- Gelenkinfektionen;
- Gutartige Tumoren;
- Hautkrebs;
- Allergische Reaktionen (einschließlich durch Jahreszeiten bedingte Allergie);
- Dehydratation (Flüssigkeitsverlust);
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Depression);
- Angstgefühl;
- Schlafstörungen;
- Empfindungsstörungen (einschließlich Kribbeln, Prickeln oder Taubheitsgefühl);
- Migräne;
- Nervenwurzelkompression (Hexenschuss, einschließlich Rückenschmerzen und Beinschmerzen);
- Sehstörungen;
- Augenentzündung;
- Entzündung des Augenlides und Anschwellen des Auges;
- Schwindel;
- Herzrasen;
- Hoher Blutdruck;
- Plötzliches Erröten;
- Blutergüsse;
- Husten;
- Asthma;
- Kurzatmigkeit;
- Magen-Darmblutungen;
- Verdauungsstörung (Magenverstimmung, Blähungen, Sodbrennen);
- Saures Aufstoßen;
- Sicca-Syndrom (einschließlich trockenen Augen und trockenem Mund);
- Juckreiz;
- Juckender Hautausschlag;
- Blaue Flecken;
- Entzündung der Haut (wie z. B. Ekzeme);
- Brüchige Finger- und Fußnägel;
- Vermehrtes Schwitzen;
- Haarausfall;
- Neuer Ausbruch oder Verschlechterung von Psoriasis;
- Muskelkrämpfe;
- Blut im Harn;

- Nierenprobleme;
- Schmerzen im Brustraum;
- Ödeme;
- Fieber;
- Verringerung der Blutplättchen, dadurch erhöhtes Risiko für Blutungen oder blaue Flecken;
- Verzögerte Wundheilung.

Gelegentlich (kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen):

- Opportunistische Infektionen (diese umfassen Tuberkulose und andere Infektionen, die auftreten, wenn die Widerstandskraft gegenüber Krankheiten vermindert ist);
- Neurologische Infekte (einschließlich viraler Hirnhautentzündung);
- Augeninfektionen;
- Bakterielle Infektionen;
- Divertikulitis (Entzündung und Infektion des Dickdarms);
- Krebs;
- Krebs, der das Lymphsystem betrifft;
- Melanom;
- Immunstörungen, die die Lunge, Haut und Lymphknoten betreffen können (kommen am häufigsten als Sarkoidose vor);
- Tremor (Zittern);
- Neuropathie;
- Schlaganfall;
- Doppeltsehen;
- Hörverlust, Ohrensausen;
- Unregelmäßiger Herzschlag, wie z. B. übersprungene Schläge;
- Herzprobleme, die zu Kurzatmigkeit und Anschwellen der Fußknöchel führen können;
- Herzinfarkt;
- Eine Ausbuchtung in der Wand einer Hauptarterie, Entzündung und Blutgerinnsel in einer Vene, Verstopfung eines Blutgefäßes;
- Lungenerkrankungen, die sich in Kurzatmigkeit äußern (einschließlich Entzündung);
- Lungenembolie (Verschluss in einer Lungenarterie);
- Pleuraerguss (nicht normale Ansammlung von Flüssigkeit im Pleuraraum);
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die starke Schmerzen im Bauchraum und Rücken verursacht;
- Schluckstörungen;
- Gesichtsschwellung;
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine;
- Fettleber;
- Nächtliches Schwitzen;
- Narbenbildung;
- Abnormaler Muskelabbau;
- Systemischer Lupus erythematodes (einschließlich Entzündung von Haut, Herz, Lunge, Gelenken und anderen Organsystemen);
- Schlafstörungen;
- Impotenz;
- Entzündungen.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Leukämie (Krebs, der das Blut und das Knochenmark betrifft);
- Schwere allergische Reaktionen mit Schock;
- Multiple Sklerose;
- Nervenerkrankungen (z. B. Entzündung des Augennervs und Guillain-Barré-Syndrom, das zu Muskelschwäche, gestörten Sinnesempfindungen, Kribbeln in Armen und Oberkörper führen kann);



- Herzstillstand;
- Lungenfibrose (Narbenbildung in der Lunge);
- Darmwanddurchbruch;
- Hepatitis;
- Reaktivierung von Hepatitis B;
- Autoimmunhepatitis (Entzündung der Leber, die durch das körpereigene Immunsystem ausgelöst wird);
- Kutane Vaskulitis (Entzündung der Blutgefäße der Haut);
- Stevens-Johnson-Syndrom (frühe Symptome sind Unwohlsein, Fieber, Kopfschmerzen und Hautausschlag);
- Gesichtsschwellung in Verbindung mit allergischen Reaktionen;
- Erythema multiforme (entzündlicher Hautausschlag);
- Lupus-ähnliches Syndrom.

In klinischen Studien wurden einige Nebenwirkungen beobachtet, die keine Symptome haben und nur durch Bluttests erkannt werden können.

Dazu gehören:

Sehr häufig (kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl roter Blutkörperchen;
- Erhöhte Blutfettwerte;
- Erhöhte Werte für Leberenzyme.

Häufig (kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen):

- Erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen;
- Verringerte Anzahl von Blutplättchen;
- Erhöhte Harnsäurewerte;
- Abnormale Blutwerte für Natrium;
- Niedrige Blutwerte für Kalzium;
- Niedrige Blutwerte für Phosphat;
- Hohe Blutzuckerwerte;
- Hohe Blutwerte für Lactatdehydrogenase;
- Nachweis von Autoantikörpern im Blut.

Selten (kann bis zu 1 Person von 1.000 Personen betreffen):

- Verringerte Anzahl weißer und roter Blutkörperchen und geringe Zahl an Blutplättchen.

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann von den verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden):

- Hepatosplenaes T-Zell-Lymphom (ein selten auftretender Blutkrebs, der oft tödlich ist);
- Merkelzellkarzinom (eine Art von Hautkrebs);
- Leberversagen.

Wenn Sie Nebenwirkungen bekommen, informieren Sie Ihren Arzt oder den Apotheker. Dies schließt mögliche Nebenwirkungen mit ein, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

## 5. WIE IST HUMIRA AUFZUBEWAHREN?

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nicht mehr nach Ablauf des auf Etikett/Blister/Faltschachtel angegebenen Verfallsdatums verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. Den vorgefüllten Pen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Alternative Lagerung:

Wenn erforderlich (zum Beispiel, wenn Sie verreisen), darf ein einzelner Pen für nicht länger als 14 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Sobald der Pen dem Kühlschrank entnommen wurde, um ihn bei Raumtemperatur zu lagern, muss er innerhalb dieser 14 Tage verbraucht oder weggeworfen werden, auch wenn er in den Kühlschrank zurückgelegt wird.

Sie sollten das Datum der Erstentnahme aus dem Kühlschrank und das Wegwerfdatum notieren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Jedes nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den lokalen Anforderungen entsorgt werden.

## **6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN**

### **Was Humira enthält**

Der Wirkstoff ist: Adalimumab.

Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,8 ml Dosis, das heißt es ist nahezu „natriumfrei“ und enthält keine Konservierungsmittel.

### **Wie der vorgefüllte Pen von Humira aussieht und Inhalt der Packung**

Humira 40 mg Injektionslösung im vorgefüllten Pen wird als sterile Lösung von 40 mg Adalimumab in 0,8 ml Lösung geliefert.

Der Humira-Fertig-Pen ist ein vorgefüllter Injektor zum einmaligen Gebrauch, der eine Spritze aus Glas mit Humira enthält. Es gibt zwei Schutzkappen – eine ist grau und mit ‚1‘ beschriftet, und die andere ist rot und mit ‚2‘ beschriftet. An jeder Seite des Pens befindet sich ein Sichtfenster, durch das Sie die Humira-Lösung im Inneren der Spritze sehen können.

Jede Packung enthält 1, 2, 4 oder 6 Humira-Pens und entsprechend 1, 2, 4 oder 6 Alkoholtupfer. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Humira ist als Durchstechflasche, Fertigspritze und als vorgefüllter Pen erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4XE  
Vereinigtes Königreich

### **Hersteller:**

AbbVie Biotechnology GmbH

Max-Planck-Ring 2  
D-65205 Wiesbaden  
Deutschland

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: + 32 10 477811

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 10 477811

**България**

Абот Продъктс ЕООД  
Тел.: +359 02 44 55 400

**Magyarország**

AbbVie Laboratories Kft.  
Tel.: + 36 1 465 2100

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 420 267 292 111

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Limited  
Tel: + 356 22983201

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: + 45 72 30-20-28

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: + 31 (0) 88 8222 688

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: + 49 (0) 611 / 1720-0

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: + 47 81 55 99 20

**Eesti**

Abbott Laboratories Baltics  
Läti  
Tel: + 371 67605580

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α. Ε.  
Τηλ: + 30 21 0 9985 222

**Polska**

AbbVie Polska Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 319 12 00

**España**

AbbVie Farmacéutica, S.L.U  
Tel: + 34 91 337-5200

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 1908400

**France**

AbbVie  
Tél: + 33 (0) 1 45 60 13 00

**România**

Abbott Products Romania SRL  
Tel: + 40 21 529 30 00

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: + 353 (0) 1 4287900

**Slovenija**

Abbott Laboratories d.o.o.  
Tel: + 386 (1) 23 63 160

**Ísland**

Vistor hf.  
Tel: + 354 535 7000

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 4445 4176

**Italia**

AbbVie S.r.l

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Tel: + 39 06 928921

Puh/Tel: + 358 (0) 9 7518 4100

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ.: + 357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: + 46 (0) 8 684 44 600

**Latvija**

Abbott Laboratories Baltics  
Tel: + 371 67605580

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 773355

**Lietuva**

Abbott Laboratories Baltics  
Latvija  
Tel: + 371 67605580

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJ}**