

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

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

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Humira is in combinatie met methotrexaat bestemd voor:

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

Humira kan gegeven worden als monotherapie in geval van intolerantie voor methotrexaat of wanneer voortzetting van de behandeling met methotrexaat ongewenst is.

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

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

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

methotrexaat ongewenst is (voor de werkzaamheid van monotherapie zie rubriek 5.1). Het gebruik van Humira is niet onderzocht bij patiënten jonger dan 2 jaar.

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Axiale spondylartritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

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

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

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

Artritis psoriatica

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

Psoriasis

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

Juvenile plaque psoriasis

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

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

De ziekte van Crohn

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

Juveniele ziekte van Crohn

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

Colitis ulcerosa

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

Juveniele colitis ulcerosa

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

Uveïtis

Humira is geïndiceerd voor de behandeling van niet-infectieuze uveïtis intermediair, uveïtis posterior en panuveïtis bij volwassen patiënten die een ontoereikende respons hebben gehad op corticosteroïden, bij patiënten die minder corticosteroïden moeten gebruiken of voor wie een corticosteroïde behandeling niet geschikt is.

Juveniele uveïtis

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Humira-behandeling dient te worden geïnitieerd en plaats te vinden onder toezicht van medische specialisten met ervaring in het diagnosticeren en behandelen van de aandoeningen waarvoor Humira is geïndiceerd. Oogartsen wordt geadviseerd om te overleggen met een geschikte specialist voor aanvang van de behandeling met Humira (zie rubriek 4.4). Patiënten die behandeld worden met Humira dient een speciale Humira veiligheidsinformatiekaart voor patiënten (patiëntenkaart) gegeven te worden.

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

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

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis Humira voor volwassen patiënten met reumatoïde artritis is 40 mg adalimumab eenmaal per twee weken toegediend als een enkele dosis via subcutane injectie. Methotrexaat wordt voortgezet tijdens de behandeling met Humira.

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Onderbreking van de toediening

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

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

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

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

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

Psoriasis

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Hidradenitis suppurativa

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

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

Als de behandeling moet worden onderbroken, kan er opnieuw worden gestart met 40 mg Humira per week of 80 mg eenmaal per twee weken (zie rubriek 5.1).

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

De ziekte van Crohn

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

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

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Colitis ulcerosa

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

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

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

Beschikbare gegevens tonen aan dat een klinische respons gewoonlijk binnen 2-8 weken behandeling is bereikt. Behandeling met Humira dient niet te worden voortgezet bij patiënten die binnen deze periode geen respons ervaren.

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Uveïtis

De aanbevolen dosering Humira voor volwassen patiënten met uveïtis bestaat uit een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosis. Er is beperkte ervaring met de start van behandeling met uitsluitend Humira. Behandeling met Humira kan gestart worden in combinatie met corticosteroïden en/of andere niet-biologische immuunmodulerende middelen. Corticosteroïden die gelijktijdig worden gebruikt kunnen worden afgebouwd overeenkomstig de klinische praktijk, te beginnen twee weken na aanvang van de behandeling met Humira.

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist.

Nier- en/of leverfunctiestoornis

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

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis vanaf de leeftijd van 2 jaar

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

Tabel 1. Humira dosis voor patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Enthesitis-gerelateerde artritis

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

Tabel 2. Humira dosis voor patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Artritis psoriatica en axiale spondylartritis waaronder spondylitis ankylopoetica

Er is geen relevante toepassing van Humira bij pediatrie patiënten voor de indicaties spondylitis ankylopoetica en artritis psoriatica.

Juveniele plaque psoriasis

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

Tabel 3. Humira dosis voor kinderen met plaque psoriasis

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

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

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juvenile ziekte van Crohn

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

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

Patiënt-gewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4
< 40 kg	• 40 mg in week 0 en 20 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2	20 mg eenmaal per twee weken
≥ 40 kg	• 80 mg in week 0 en 40 mg in week 2 Indien een snellere respons op de therapie nodig is, kan de volgende dosering worden gebruikt, waarbij men zich ervan bewust moet zijn dat het risico op bijwerkingen hoger kan zijn wanneer de hogere inductiedosering wordt gebruikt: • 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2	40 mg eenmaal per twee weken

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

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juvenile colitis ulcerosa

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

Tabel 5. Humira dosis voor pediatrische patiënten met colitis ulcerosa

Patiëntgewicht	Inductiedosering	Onderhoudsdosering vanaf week 4*
< 40 kg	• 80 mg in week 0 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag) en • 40 mg in week 2 (gegeven als één injectie met 40 mg)	• 40 mg eenmaal per twee weken
≥ 40 kg	• 160 mg in week 0 (gegeven als vier injecties met 40 mg op één dag of twee injecties met 40 mg per dag op twee opeenvolgende dagen) en	• 80 mg eenmaal per twee weken

	• 80 mg in week 2 (gegeven als twee injecties met 40 mg op één dag)	
--	---	--

* Pediatrische patiënten die 18 jaar worden tijdens behandeling met Humira dienen door te gaan met de hun voorgeschreven onderhoudsdosis.

Voortzetting van de behandeling na 8 weken dient zorgvuldig te worden overwogen bij patiënten die geen tekenen van een respons vertonen binnen deze tijdsperiode.

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Juveniele uveïtis

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

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

Tabel 6. Humira dosis voor kinderen met uveïtis

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

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

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

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

Humira kan in andere sterkten en/of toedieningsvormen beschikbaar zijn, afhankelijk van de individuele behandelingsbehoeften.

Wijze van toediening

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

Humira is in andere sterkten en toedieningsvormen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties (zie rubriek 4.4).

Matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse III/IV) (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product duidelijk geregistreerd worden.

Infecties

Patiënten die TNF-antagonisten gebruiken zijn vatbaarder voor ernstige infecties. Een verminderde longfunctie kan het risico op het ontwikkelen van infecties vergroten.

Patiënten moeten daarom zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties, waaronder tuberculose, voor, tijdens en na de behandeling met Humira. Omdat de eliminatie van adalimumab 4 maanden kan duren, dienen de controles gedurende deze periode door te gaan.

De behandeling met Humira mag niet worden geïnitieerd bij patiënten met actieve infecties, waaronder chronische of gelokaliseerde infecties, tot deze infecties onder controle zijn gebracht. Bij patiënten die zijn blootgesteld aan tuberculose en patiënten die hebben gereisd in gebieden met een hoog risico op tuberculose of endemische mycosen, zoals histoplasmose, coccidioïdomycose of blastomycose, dienen het risico en de voordelen van behandeling met Humira te worden afgewogen alvorens de therapie te initiëren (zie *Andere opportunistische infecties*).

Patiënten, bij wie een nieuwe infectie optreedt tijdens de behandeling met Humira, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en dienen een volledige diagnostische evaluatie te ondergaan. Toediening van Humira dient te worden stopgezet als er bij een patiënt een nieuwe ernstige infectie of sepsis optreedt en een geschikte antimicrobiële of antischimmeltherapie dient te worden geïnitieerd tot de infectie onder controle is gebracht. Artsen dienen de nodige voorzichtigheid in acht te nemen wanneer zij het gebruik van Humira overwegen bij patiënten met een geschiedenis van recidiverende infectie of met onderliggende aandoeningen die tot een predispositie voor infecties kunnen leiden, inclusief het gebruik van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva.

Ernstige infecties

Bij patiënten die werden behandeld met Humira zijn ernstige infecties gerapporteerd, waaronder sepsis, veroorzaakt door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, parasitaire, virale of andere opportunistische infecties, zoals listeriose, legionellose en pneumocystose.

Andere ernstige infecties die zijn waargenomen in klinisch onderzoek zijn onder andere pneumonie, pyelonefritis, septische artritis en septikemie. Ziekenhuisopname of gevallen met fatale afloop geassocieerd met infecties zijn gemeld.

Tuberculose

Zowel reactivering als het ontstaan van tuberculose is gemeld bij patiënten die Humira gebruiken. Meldingen betroffen gevallen van pulmonale en extrapulmonale (d.w.z. gedissemineerde) tuberculose.

Vóór initiatie van de behandeling met Humira moeten alle patiënten worden geëvalueerd op zowel actieve als inactieve ("latente") tuberculose-infectie. Deze evaluatie dient een gedetailleerde medische beoordeling te omvatten van de patiëntgeschiedenis betreffende tuberculose of mogelijke eerdere blootstelling aan mensen met actieve tuberculose en vroegere en/of huidige behandeling met immunosuppressiva. Er moeten gepaste screeningtests (d.w.z. tuberculine huidtest en röntgenopname van de borst) worden uitgevoerd bij alle patiënten (plaatselijke richtlijnen kunnen van toepassing zijn).

Het is aanbevolen dat de wijze waarop deze testen zijn uitgevoerd en de resultaten ervan worden aangegeven in de Humira patiëntenkaart van de patiënt. De voorschrijvers worden herinnerd aan de risico's van vals negatieve uitkomsten van tuberculine huidtesten, vooral in ernstig zieke en immuno-incompetente patiënten.

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

In alle hieronder beschreven situaties dienen de voordelen van behandeling met Humira zorgvuldig te worden afgewogen tegen de risico's ervan.

Als latente tuberculose vermoed wordt, dient een arts met expertise op het gebied van de tuberculosebehandeling te worden geconsulteerd.

Als latente tuberculose wordt gediagnosticeerd, moet vóór het begin van de behandeling met Humira gestart worden met antituberculeuze behandeling volgens de plaatselijke richtlijnen.

Het gebruik van antituberculeuze profylaxe behandeling dient ook te worden overwogen vóór het begin van de behandeling met Humira bij patiënten met meerdere of significante risicofactoren voor tuberculose ondanks een negatieve tuberculose-test en bij patiënten met latente of actieve tuberculose in de voorgeschiedenis, bij wie niet met zekerheid is vast te stellen dat ze adequaat zijn behandeld.

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

Patiënten dienen het advies te krijgen een arts te raadplegen als tijdens of na de behandeling met Humira tekenen/symptomen optreden die wijzen op een tuberculose-infectie (bijvoorbeeld aanhoudend hoesten, emaciatie/gewichtsverlies, lichte koorts, lusteloosheid).

Andere opportunistische infecties

Opportunistische infecties, waaronder invasieve schimmelinfecties, zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met Humira. Deze infecties zijn niet altijd herkend bij patiënten die TNF-antagonisten gebruikten en dit heeft geresulteerd in vertragingen bij het instellen van de adequate behandeling, met in sommige gevallen een fatale afloop.

Patiënten die tekenen en symptomen ontwikkelen zoals koorts, malaise, gewichtsverlies, zweten, hoesten, dyspnoe en/of pulmonaire infiltraten of andere ernstige systemische ziekte al dan niet gepaard gaand met shock, dienen verdacht te worden van een invasieve schimmelinfectie en de toediening van Humira dient onmiddellijk te worden gestaakt. Bij deze patiënten dient de diagnose te worden gesteld en toediening van een empirische antischimmeltherapie te worden gestart in overleg met een arts met expertise op het gebied van de zorg voor patiënten met invasieve schimmelinfecties.

Hepatitis B reactivering

Reactivering van hepatitis B is opgetreden bij patiënten die behandeld werden met een TNF-antagonist zoals Humira en die chronisch drager zijn van dit virus (d.w.z. oppervlakte-antigeen positief). Sommige gevallen waren fataal. Patiënten dienen getest te worden op hepatitis B-infectie voordat met de behandeling met Humira begonnen wordt. Voor patiënten die positief voor hepatitis B-infectie worden getest, wordt consultatie met een arts met ervaring met de behandeling van hepatitis B aanbevolen.

Dragers van het hepatitis B-virus die behandeling met Humira nodig hebben dienen zorgvuldig te worden gemonitord op symptomen van actieve infectie met het hepatitis B-virus gedurende de behandeling en gedurende verschillende maanden na beëindiging van de behandeling. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het behandelen van patiënten die drager zijn van het hepatitis

B-virus met antivirale therapie in combinatie met behandeling met TNF-antagonisten om hepatitis B-virus reactivering te voorkomen. Bij patiënten bij wie reactivering van hepatitis B optreedt, dient Humira te worden gestopt en dient effectieve antivirale therapie met geschikte ondersteunende behandeling te worden gestart.

Neurologische complicaties

TNF-antagonisten, waaronder Humira, zijn in zeldzame gevallen in verband gebracht met het ontstaan van of de verergering van klinische symptomen en/of röntgenografische aanwijzingen voor demyeliniserende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, waaronder multipale sclerose en optische neuritis, en perifere demyeliniserende aandoeningen, waaronder Guillain-Barré-syndroom. Voorschrijvers dienen voorzichtigheid in acht te nemen wanneer het gebruik van Humira wordt overwogen bij patiënten met reeds bestaande of recent opgetreden demyeliniserende aandoeningen van het centrale of perifere zenuwstelsel; stopzetten van het gebruik van Humira dient overwogen te worden indien een van deze aandoeningen zich ontwikkelt. Er is een bekende associatie tussen intermediaire uveïtis en centrale demyeliniserende aandoeningen. In patiënten met niet-infectieuze intermediaire uveïtis moet een neurologische beoordeling worden uitgevoerd voor aanvang van de Humira-behandeling en regelmatig tijdens de behandeling om reeds bestaande of zich ontwikkelende centrale demyeliniserende aandoeningen vast te stellen.

Allergische reacties

Tijdens klinische onderzoeken traden zelden ernstige allergische reacties geassocieerd met Humira op. Niet-ernstige allergische reacties op Humira traden tijdens klinische onderzoeken soms op. Na het toedienen van Humira zijn meldingen van ernstige allergische reacties, waaronder anafylaxie, ontvangen. Als er een anafylactische reactie of andere ernstige bijwerking optreedt, dient de toediening van Humira onmiddellijk te worden gestaakt en dient de gepaste behandeling te worden geïnitieerd.

Immunosuppressie

Bij een onderzoek met 64 patiënten met reumatoïde artritis die werden behandeld met Humira waren er geen aanwijzingen voor onderdrukking van vertraagde hypersensitiviteit, verlaagde immunoglobulinewaarden of gewijzigde tellingen voor effector-T-, B-, en NK-cellen, monocyt/en/macrofagen en neutrofielen.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

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

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

Er zijn zeldzame postmarketing gevallen vastgesteld van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die behandeld werden met adalimumab. Dit zeldzame type T-cellymfoom heeft een zeer agressief ziekteverloop en is gewoonlijk fataal. Enkele van deze hepatosplenische T-cellymfomen tijdens Humira-gebruik, deden zich voor bij jonge volwassen patiënten die voor inflammatoire darmziekte gelijktijdig behandeld werden met azathioprine of 6-mercaptopurine. Het mogelijke risico van de combinatie van azathioprine of 6-mercaptopurine en Humira moet zorgvuldig worden overwogen. Het risico van het ontwikkelen van hepatosplenisch T-cellymfoom bij patiënten die worden behandeld met Humira kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8).

Er hebben geen onderzoeken plaatsgevonden waarbij patiënten met een achtergrond van maligniteiten geïncubeerd werden of patiënten bij wie de behandeling met Humira werd voortgezet nadat er zich bij hen een maligniteit had ontwikkeld. Voorzichtigheid is geboden bij de overweging om deze patiënten met Humira te behandelen (zie rubriek 4.8).

Alle patiënten, maar in het bijzonder patiënten die in het verleden uitgebreid met immunosuppressiva zijn behandeld en psoriasispatiënten die in het verleden met PUVA behandeld zijn, dienen vóór en tijdens de behandeling met Humira te worden onderzocht op de aanwezigheid van niet-melanoom huidkanker. Er zijn ook meldingen van melanoom en Merkelcelcarcinoom bij patiënten die werden behandeld met TNF-antagonisten waaronder adalimumab (zie rubriek 4.8).

In een oriënterend klinisch onderzoek waarin het gebruik van een andere TNF-antagonist, infliximab, werd geëvalueerd bij patiënten met matig ernstig tot ernstig COPD werden meer maligniteiten, meestal in de longen of hoofd en nek, gemeld bij patiënten die infliximab gebruikten dan bij controlepatiënten. Alle patiënten hadden een voorgeschiedenis van zwaar roken. Daarom moet voorzichtigheid betracht worden bij het voorschrijven van TNF-antagonisten aan COPD patiënten, evenals aan patiënten met een verhoogd risico op een maligniteit door zwaar roken.

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

Hematologische reacties

Pancytopenie inclusief aplastische anemie is in zeldzame gevallen gemeld bij gebruik van TNF-antagonisten. Hematologische bijwerkingen, waaronder medisch significante cytopenie (bijv. trombocytopenie, leukopenie) zijn gemeld in samenhang met Humira. Patiënten die Humira gebruiken dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medisch advies te vragen indien zij tekenen en symptomen ontwikkelen die duiden op bloeddyscrasie (bijv. aanhoudende koorts, blauwe plekken, bloedingen, bleekheid). Stopzetten van het gebruik van Humira dient overwogen te worden bij patiënten met bewezen significante hematologische afwijkingen.

Vaccinaties

Vergelijkbare antilichaamreacties op de standaard 23-valent pneumokokkenvaccinatie en de influenza trivalent virusvaccinatie zijn waargenomen in een studie met 226 volwassen personen met reumatoïde artritis die behandeld werden met adalimumab of placebo. Er zijn geen gegevens bekend over de secundaire overdracht van een infectie door levende vaccins bij patiënten die Humira gebruiken.

Het wordt aanbevolen om kinderen, indien mogelijk, vóór het starten met de behandeling met Humira alle vaccinaties toe te dienen in overeenstemming met de van toepassing zijnde vaccinatierichtlijnen.

Patiënten die Humira gebruiken kunnen gelijktijdig vaccinaties toegediend krijgen, met uitzondering van levende vaccins. Toediening van levende vaccins (bijvoorbeeld BCG-vaccin) aan zuigelingen die

in utero aan adalimumab zijn blootgesteld, wordt niet aanbevolen gedurende 5 maanden na de laatste adalimumabinjectie van de moeder tijdens de zwangerschap.

Congestief hartfalen

In een klinisch onderzoek met een andere TNF-antagonist zijn verslechtering van congestief hartfalen en verhoogde mortaliteit als gevolg van congestief hartfalen waargenomen. Gevallen van verslechtering van congestief hartfalen zijn ook gemeld bij met Humira behandelde patiënten. Bij het gebruik van Humira bij patiënten met mild hartfalen (NYHA-klasse I/II) is voorzichtigheid geboden. Humira is gecontra-indiceerd bij matig tot ernstig hartfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met Humira moet worden gestaakt bij patiënten bij wie nieuwe of verergerende symptomen van congestief hartfalen optreden.

Auto-immuunprocessen

De behandeling met Humira kan leiden tot de vorming van auto-immuunantilichamen. De invloed van langdurige behandeling met Humira op de ontwikkeling van auto-immuun aandoeningen is onbekend. Als een patiënt na behandeling met Humira symptomen ontwikkelt die wijzen op een lupusachtig syndroom en als deze patiënt positief bevonden wordt voor antilichamen tegen dubbelstrengs DNA, mag de behandeling met Humira niet langer gegeven worden (zie rubriek 4.8).

Gelijktijdige toediening van biologische DMARD's of TNF-antagonisten

In klinische onderzoeken zijn ernstige infecties gemeld na gelijktijdig gebruik van anakinra en een andere TNF-antagonist, etanercept, zonder toegevoegd voordeel vergeleken met etanercept alleen. Gezien de aard van de bijwerkingen die gevonden zijn met de combinatie van etanercept en anakinra, kan de combinatie van anakinra met andere TNF-antagonisten in vergelijkbare toxiciteiten resulteren. Daarom wordt de combinatie van adalimumab en anakinra niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van adalimumab met andere biologische DMARD's (bijv. anakinra en abatacept) of andere TNF-antagonisten wordt niet aanbevolen vanwege een mogelijk toegenomen risico van infecties, waaronder ernstige infecties en andere potentiële farmacologische interacties (zie rubriek 4.5).

Chirurgische ingrepen

Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid van chirurgische procedures bij patiënten die behandeld worden met Humira. Er dient rekening gehouden te worden met de lange halfwaardetijd van adalimumab als een chirurgische ingreep gepland wordt. Een patiënt die een operatie ondergaat terwijl hij of zij nog Humira gebruikt moet zorgvuldig worden gecontroleerd op infecties en geschikte acties dienen ondernomen te worden. Er is gelimiteerde ervaring met de veiligheid bij patiënten die Humira gebruiken en artroplastiek ondergaan.

Dunne darmobstructie

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Zie Vaccinaties hierboven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

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

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

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

Borstvoeding

Beperkte gegevens uit de gepubliceerde literatuur wijzen erop dat adalimumab in zeer lage concentraties in de moedermelk wordt uitgescheiden: de concentratie adalimumab in moedermelk is 0,1% tot 1% van de serumconcentratie van de moeder. Oraal toegediende immunoglobuline G-eiwitten ondergaan intestinale proteolyse en hebben een beperkte biologische beschikbaarheid. Er worden geen effecten verwacht voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Humira kan dan ook tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Humira is tot 60 maanden of langer onderzocht bij 9.506 patiënten in de belangrijkste gecontroleerde en open label onderzoeken. Bij deze onderzoeken waren patiënten betrokken met kort bestaande en langer bestaande reumatoïde artritis, met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis) en met axiale spondylartritis (spondylitis ankylopoetica en axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS), artritis psoriatica, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis suppurativa en uveïtis. In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken kregen 6.089 patiënten Humira en 3.801 patiënten een placebo of active-comparator tijdens de gecontroleerde periode.

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

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

Voor Humira zijn meldingen van ernstige bijwerkingen gedaan. TNF-antagonisten zoals Humira hebben een effect op het immuunsysteem en het gebruik ervan kan de afweer van het lichaam tegen infecties en kanker beïnvloeden. Fatale en levensbedreigende infecties (waaronder sepsis, opportunistische infecties en TB), HBV-reactivatie en verscheidene maligniteiten (waaronder leukemie, lymfomen en HSTCL) zijn ook gemeld bij gebruik van Humira.

Ook zijn meldingen gedaan van ernstige hematologische, neurologische en auto-immuunreacties. Deze omvatten zeldzame gevallen van pancytopenie, aplastische anemie, centrale en perifere

demyeliniserende aandoeningen en meldingen van lupus, lupus-gerelateerde aandoeningen en Stevens-Johnson-syndroom.

Pediatrische patiënten

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De vermelde lijst met bijwerkingen is gebaseerd op ervaring uit klinische studies en op postmarketingervaring en is weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie hieronder in tabel 7: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De hoogste frequentie die werd waargenomen bij de verschillende indicaties is opgenomen. Een asterisk (*) in de 'Systeem/orgaanklasse'-kolom betekent dat aanvullende informatie elders in rubriek 4.3, 4.4 en 4.8 gevonden kan worden.

Tabel 7
Bijwerkingen

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen*	zeer vaak	luchtweginfecties (waaronder lagere en hogere luchtweginfecties, pneumonie, sinusitis, faryngitis, nasofaryngitis en virale herpes pneumonie)
	vaak	systemische infecties (waaronder sepsis, candidiasis en influenza), intestinale infecties (waaronder virale gastro-enteritis), huid- en onderhuidinfecties (waaronder paronychia, cellulitis, impetigo, fasciitis necroticans en herpes zoster), oorontstekingen, orale infecties (waaronder herpes simplex, orale herpes en tandinfecties), genitale infecties (waaronder vulvovaginale schimmelinfectie), urineweginfecties (waaronder pyelonefritis), schimmelinfecties, gewrichtsinfecties
	soms	neurologische infecties (waaronder virale meningitis), opportunistische infecties en tuberculose (waaronder coccidioïdomycose, histoplasmose en MAC-infectie (Mycobacterium avium complex)), bacteriële infecties, ooginfecties, diverticulitis ¹⁾

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)*	vaak	huidkanker met uitzondering van melanoom (waaronder basaalcelcarcinoom en epiteelcelcarcinoom), benigne neoplasma
	soms	lymfoom**, solide tumoren (waaronder borstkanker, longkanker en schildklierkanker), melanoom**
	zelden	leukemie ¹⁾
	niet bekend	hepatosplenisch T-cel lymfoom ¹⁾ Merkelcelcarcinoom (neuro-endocrien carcinoom van de huid) ¹⁾ , Kaposi-sarcoom ¹⁾
Bloed- en lymfestelselaandoeningen*	zeer vaak	leukopenie (waaronder neutropenie en agranulocytose), anemie
	vaak	leukocytose, trombocytopenie
	soms	idiopathische trombocytopenische purpura
	zelden	pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen*	vaak	hypersensitiviteit, allergieën (waaronder hooikoorts)
	soms	sarcoïdose ¹⁾ , vasculitis
	zelden	anafylaxie ¹⁾
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	zeer vaak	verhoogde lipiden
	vaak	hypokaliëmie, verhoogd urinezuur, afwijkend bloednatrium, hypocalciëmie, hyperglykemie, hypofosfatemie, dehydratie
Psychische stoornissen	vaak	stemmingswisselingen (waaronder depressie), angst, slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen*	zeer vaak	hoofdpijn
	vaak	paresthesieën (waaronder hypo-esthesie), migraine, zenuwwortelcompressie

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	soms	cerebrovasculair accident ¹⁾ , tremor, neuropathie
	zelden	multipele sclerose, demyeliniserende aandoeningen (bijv. optische neuritis, Guillain-Barré-syndroom) ¹⁾
Oogaandoeningen	vaak	visusstoornis, conjunctivitis, blefaritis, zwelling van het oog
	soms	dubbelzien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	vaak	draaiduizeligheid
	soms	doofheid, tinnitus
Hartaandoeningen*	vaak	tachycardie
	soms	myocardinfarct ¹⁾ , aritmieën, congestief hartfalen
	zelden	hartstilstand
Bloedvataandoeningen	vaak	hypertensie, blozen, hematoom
	soms	aneurysma aortae, bloedvatafsluiting, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*	vaak	astma, dyspneu, hoesten
	soms	longembolie ¹⁾ , interstitiële longaandoening, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), pneumonitis, pleurale effusie ¹⁾
	zelden	pulmonale fibrose ¹⁾
Maagdarmsstelselaandoeningen	zeer vaak	buikpijn, misselijkheid en braken
	vaak	maag-darmbloeding, dyspepsie, refluxoesofagitis,

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		siccasyndroom
	soms	Pancreatitis, slikklachten, zwellen van het gezicht
	zelden	intestinale perforatie ¹⁾
Lever- en galaandoeningen*	zeer vaak	verhoogde leverenzymen
	soms	cholecystitis en cholelithiase, hepatische steatose, verhoogd bilirubine
	zelden	hepatitis reactivatie van hepatitis B ¹⁾ auto-immuun hepatitis ¹⁾
	niet bekend	leverfalen ¹⁾
Huid- en onderhuidaandoeningen	zeer vaak	uitslag (waaronder schilferende uitslag)
	vaak	verergering of het ontstaan van psoriasis (inclusief psoriasis pustulosa palmoplantaris) ¹⁾ , urticaria, blauwe plekken (waaronder purpura), dermatitis (waaronder eczeem), breken van de nagels, overmatig zweten, alopecia ¹⁾ , pruritus
	soms	nachtzweten, litteken
	zelden	erythema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson-syndroom ¹⁾ , angio-oedeem ¹⁾ , cutane vasculitis ¹⁾ lichenoïde huidreactie ¹⁾
	niet bekend	verergering van symptomen van dermatomyositis ¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	zeer vaak	skeletspierpijn
	vaak	spierspasmen (waaronder verhoging van de hoeveelheid creatininefosfokinase in het bloed)
	soms	rabdomyolyse, systemische lupus erythematoses
	zelden	lupus-achtig syndroom ¹⁾
Nier- en urinewegaandoeningen	vaak	nierfunctiestoornissen,

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		hematurie
	soms	nycturie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	soms	erectiestoornissen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	zeer vaak	reacties op de injectieplaats (waaronder erytheem op de injectieplaats)
	vaak	pijn op de borst, oedeem, koorts ¹⁾
	soms	ontsteking
Onderzoeken*	vaak	stollings- en bloedingsstoornissen (waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd), positieve test op autoantilichamen (waaronder antilichamen tegen dubbelstrengs DNA), verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
	niet bekend	gewichtstoename ²⁾
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	vaak	vertraagd herstel

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

** inclusief aanvullende open label onderzoeken

¹⁾ inclusief spontane meldingen

²⁾ De gemiddelde gewichtsverandering vanaf baseline voor adalimumab varieerde van 0,3 kg tot 1,0 kg voor de verschillende indicaties voor volwassenen ten opzichte van (minus) -0,4 kg tot 0,4 kg voor placebo gedurende een behandelperiode van 4-6 maanden. Er werd ook een gewichtstoename van 5-6 kg waargenomen in langlopende verlengingsonderzoeken met een gemiddelde blootstelling van ongeveer 1-2 jaar zonder controlegroep, met name bij patiënten met ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Het mechanisme achter dit effect is onduidelijk, maar zou verband kunnen houden met het ontstekingsremmende effect van adalimumab.

Hidradenitis suppurativa

Het veiligheidsprofiel voor HS-patiënten die eenmaal per week met Humira werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van Humira.

Uveïtis

Het veiligheidsprofiel voor patiënten met uveïtis die eenmaal per twee weken met Humira werden behandeld, kwam overeen met het reeds bekende veiligheidsprofiel van Humira.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Reacties op de injectieplaats

In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen traden bij 12,9% van de met Humira behandelde patiënten reacties op de injectieplaats op (erytheem en/of jeuk, bloeding, pijn of zwelling), in vergelijking met 7,2% van de patiënten die placebo of actieve-control kregen. Reacties op de injectieplaats noodzaakten doorgaans niet tot staken van het geneesmiddel.

Infecties

In de belangrijkste gecontroleerde onderzoeken bij volwassenen en kinderen bedroeg het incidentiecijfer voor infectie 1,51 per patiëntjaar bij de met Humira behandelde patiënten en 1,46 per patiëntjaar bij de met placebo en actieve-control behandelde patiënten. De infecties bestonden hoofdzakelijk uit nasofaryngitis, bovenste luchtweginfecties en sinusitis. De meeste patiënten bleven op Humira na het verdwijnen van de infectie.

De incidentie van ernstige infecties bedroeg 0,04 per patiëntjaar bij met Humira behandelde patiënten en 0,03 per patiëntjaar bij met placebo en actieve-control behandelde patiënten.

In gecontroleerde en open label onderzoeken met Humira bij volwassenen en kinderen zijn ernstige infecties (waaronder fatale infecties, die zelden voorkwamen) gemeld, waaronder tuberculose (inclusief miliair en extrapulmonale locaties) en invasieve opportunistische infecties (o.a. gedissemineerde of extrapulmonaire histoplasmose, blastomycose, coccidioïdomycose, pneumocystose, candidiasis, aspergillose en listeriose). De meeste gevallen van tuberculose traden op in de eerste acht maanden na het starten van de therapie en kan duiden op een recidief van een latente ziekte.

Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 249 pediatrie patiënten met een blootstelling van 655,6 patiëntjaren tijdens onderzoeken met Humira bij patiënten met juveniele idiopathische artritis (polyarticulaire juveniele idiopathische artritis en enthesitis-gerelateerde artritis). Daarnaast zijn er geen maligniteiten waargenomen bij 192 kinderen met een blootstelling van 498,1 patiëntjaren tijdens onderzoeken met Humira in kinderen met de ziekte van Crohn. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 77 pediatrie patiënten met een blootstelling van 80,0 patiëntjaren tijdens een onderzoek met Humira bij pediatrie patiënten met chronische plaque psoriasis. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 93 pediatrie patiënten met een blootstelling van 65,3 patiëntjaren tijdens een Humira-onderzoek bij pediatrie patiënten met colitis ulcerosa. Er zijn geen maligniteiten waargenomen bij 60 pediatrie patiënten met een blootstelling van 58,4 patiëntjaren tijdens een onderzoek met Humira bij pediatrie patiënten met uveïtis.

Tijdens de gecontroleerde gedeelten van belangrijke Humira onderzoeken bij volwassenen die ten minste 12 weken duurden bij patiënten met matig ernstige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica, axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS, artritis psoriatica, psoriasis, hidradenitis suppurativa, de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa en uveïtis werden maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidkanker, geobserveerd met een incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van 6,8 (4,4; 10,5) per 1.000 patiëntjaren bij 5.291 met Humira behandelde patiënten *versus* een incidentie van 6,3 (3,4; 11,8) per 1.000 patiëntjaren bij 3.444 controlepatiënten (gemiddelde behandelingsduur was 4,0 maanden voor Humira en 3,8 maanden voor de controlepatiënten). De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van niet-melanoom huidcarcinomen was 8,8 (6,0; 13,0) per 1.000 patiëntjaren bij de met Humira behandelde patiënten en 3,2 (1,3; 7,6) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. Van deze huidcarcinomen, bedroeg de incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van plaveiselcelcarcinoom 2,7 (1,4; 5,4) per 1.000 patiëntjaren bij met Humira behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten. De incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval) van lymfomen bedroeg 0,7 (0,2; 2,7) per 1.000 patiëntjaren bij met Humira behandelde patiënten en 0,6 (0,1; 4,5) per 1.000 patiëntjaren bij de controlepatiënten.

Bij het combineren van de gecontroleerde gedeelten van deze onderzoeken en de lopende en afgeronde open label extensieonderzoeken met een gemiddelde duur van ongeveer 3,3 jaar waarin 6.427 patiënten geïnccludeerd waren en meer dan 26.439 patiëntjaren van therapie, is het waargenomen aantal maligniteiten, anders dan lymfomen en niet-melanoom huidcarcinomen ongeveer 8,5 per 1.000 patiëntjaren. De geobserveerde incidentie van niet-melanoom huidcarcinomen bedraagt ongeveer 9,6 per 1.000 patiëntjaren en voor lymfomen ongeveer 1,3 per 1.000 patiëntjaren.

Tijdens postmarketing ervaringen van januari 2003 tot december 2010, voornamelijk bij patiënten met reumatoïde artritis, was de incidentie van maligniteiten ongeveer 2,7 per 1.000 patiëntbehandeljaar. De gerapporteerde incidenties van niet-melanoom huidcarcinomen en lymfomen waren respectievelijk ongeveer 0,2 en 0,3 per 1.000 patiëntbehandeljaar (zie rubriek 4.4).

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

Autoantilichamen

Op verschillende tijdstippen tijdens de reumatoïde artritis onderzoeken I-V werden serummonsters van de patiënten getest op autoantilichamen. In deze onderzoeken werden voor 11,9% van de met Humira behandelde patiënten en 8,1% van de met placebo en actieve-control behandelde patiënten die aan het begin van het onderzoek negatieve antinucleaire-antilichaamtiter hadden, positieve titers gemeld in week 24. Twee van de 3.441 met Humira behandelde patiënten in alle reumatoïde artritis en artritis psoriatica onderzoeken vertoonden klinische symptomen die wezen op recent opgetreden lupusachtig syndroom. De patiënten vertoonden verbetering na het staken van de behandeling. Er waren geen patiënten bij wie lupus nefritis of symptomen van het centrale zenuwstelsel optraden.

Lever- en galaandoeningen

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

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

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met Humira bij patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa waarbij de controleperiode varieerde van 4 tot 52 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 0,9 % van de patiënten die werden behandeld met Humira en bij 0,9% van de patiënten in de controle-arm.

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

In de gecontroleerde fase 3 klinische onderzoeken met Humira bij patiënten met plaque psoriasis waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 24 weken, kwamen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor bij 1,8% van de patiënten die werden behandeld met Humira en bij 1,8% van de patiënten in de controle-arm.

Er kwamen geen ALAT-verhogingen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ voor in het fase 3 onderzoek met Humira bij pediatrische patiënten met plaque psoriasis.

In gecontroleerde onderzoeken kregen patiënten met hidradenitis suppurativa Humira (toegediend in initiële doses van 160 mg in week 0 en 80 mg in week 2, gevolgd door wekelijkse doses van 40 mg vanaf week 4) waarbij de controleperiode varieerde van 12 tot 16 weken. ALAT-verhogingen van ≥ 3

x ULN kwamen voor bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met Humira en bij 0,6% van de patiënten in de controle-arm.

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

In het gecontroleerde fase 3-onderzoek van Humira bij patiënten met juveniele colitis ulcerosa (N = 93) waarin de werkzaamheid en veiligheid werden beoordeeld van een onderhoudsdosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken (N = 31) en een onderhoudsdosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week (N = 32), volgend op een voor lichaamsgewicht gecorrigeerde inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 (N = 63), of een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 (N = 30), kwamen ALT-verhogingen van ≥ 3 x ULN kwamen bij 1,1% (1/93) van de patiënten.

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

Gelijktijdige behandeling met azathioprine/6-mercaptopurine

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Adalimumab bindt specifiek aan TNF en neutraliseert de biologische werking van TNF door de interactie van TNF met de p55- en p75-TNF-receptoren op het oppervlak van cellen te blokkeren.

Adalimumab moduleert ook de biologische respons die wordt geïnduceerd of gereguleerd door TNF, waaronder wijzigingen in de concentraties van adhesiemoleculen die verantwoordelijk zijn voor leukocytenmigratie (ELAM-1, VCAM-1 en ICAM-1 met een IC_{50} van 0,1-0,2 nM).

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

Humira is geëvalueerd bij meer dan 3.000 patiënten in alle klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis. De werkzaamheid en veiligheid van Humira werden beoordeeld in vijf gerandomiseerde, dubbelblinde en goedgecontroleerde onderzoeken. Sommige patiënten werden tot maximaal 120 maanden behandeld. Pijn op de injectieplaats met Humira 40 mg/0,4 ml werd vastgesteld in twee gerandomiseerde, enkel-blinde, uit twee periodes bestaande cross-overonderzoeken met actief controlemiddel.

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

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

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

In RA onderzoek IV werd in de eerste plaats de veiligheid geëvalueerd bij 636 patiënten van ≥ 18 jaar met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis. De patiënten konden ofwel nog geen antireumatische

middelen gebruikt hebben, ofwel op hun bestaande rheumaticum blijven op voorwaarde dat de behandeling gedurende minimaal 28 dagen stabiel bleef. Deze behandelingen omvatten methotrexaat, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine en/of goudzouten. De patiënten werden gerandomiseerd tussen eenmaal per twee weken 40 mg Humira of placebo gedurende een periode van 24 weken.

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

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

Het primaire eindpunt in RA onderzoeken I, II en III en het secundaire eindpunt in RA onderzoek IV was het percentage patiënten dat in week 24 of 26 een ACR 20-respons vertoonde. Het primaire eindpunt in RA onderzoek V was het percentage patiënten dat in week 52 een ACR 50-respons vertoonde. RA onderzoeken III en V hadden als verdere primaire eindpunten op 52 weken vertraging van de progressie van de aandoening (als bepaald d.m.v. de resultaten van röntgenonderzoek). RA onderzoek III had tevens als primair eindpunt de wijzigingen in de kwaliteit van leven. Het primaire eindpunt in RA onderzoeken VI en VII was pijn op de injectieplaats onmiddellijk na de injectie, zoals gemeten op een 0-10 cm VAS.

ACR-respons

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

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

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

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

^b 40 mg Humira, eenmaal per twee weken toegediend

^c MTX = methotrexaat

^{**}p < 0,01, Humira *versus* placebo

In RA onderzoeken I-IV vertoonden alle afzonderlijke componenten van de ACR-responscriteria (aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, beoordeling door arts en patiënt van de ziekteactiviteit en pijn, 'disability index' (HAQ)-scores en CRP (mg/dl)-waarden) een verbetering in week 24 of 26 in vergelijking met placebo. In RA onderzoek III bleven deze verbeteringen gedurende 52 weken gehandhaafd.

In de open-label extensie van het RA onderzoek III bleven de responsen bij de meeste patiënten die ACR-responders waren gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. 114 van de 207 patiënten die gerandomiseerd werden naar Humira 40 mg eenmaal per twee weken zetten de behandeling met Humira 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 5 jaar. Hiervan hadden 86 patiënten (75,4%) een ACR-respons van 20; 72 patiënten (63,2%) hadden een ACR-respons van 50; en 41 patiënten (36%) hadden een ACR-respons van 70. 81 van de 207 patiënten zetten de behandeling met Humira 40 mg eenmaal per twee weken voort gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 64 patiënten (79,0%) een ACR-respons van 20; 56 patiënten (69,1%) hadden een ACR-respons van 50; en 43 patiënten (53,1%) hadden een ACR-respons van 70.

In RA onderzoek IV was de ACR 20-respons van patiënten behandeld met Humira plus standaardbehandeling statistisch significant beter dan die van patiënten behandeld met placebo plus standaardbehandeling (p < 0,001).

In RA onderzoeken I-IV behaalden met Humira behandelde patiënten reeds een tot twee weken na het begin van de behandeling statistisch significante ACR 20- en 50-responsen in vergelijking met placebo.

In RA onderzoek V bij kort bestaande reumatoïde artritis patiënten die methotrexaat-naïeve waren, leidde de combinatie therapie van Humira met methotrexaat tot een sneller en significant hogere ACR-respons dan met methotrexaat monotherapie en Humira monotherapie in week 52 en de respons bleef behouden in week 104 (zie tabel 9).

Tabel 9
ACR-respons in RA onderzoek V
(percentage patiënten)

Respons	MTX N = 257	Humira N = 274	Humira/MTX N = 268	p-waarde ^a	p-waarde ^b	p-waarde ^c
ACR 20						
week 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
week 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
week 52	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
week 104	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
week 52	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
week 104	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864
^a p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en Humira/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets. ^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Humira monotherapie en Humira/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets. ^c p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Humira monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.						

In de open-label extensie van RA onderzoek V, bleven de ACR-responsen gehandhaafd wanneer zij tot 10 jaar werden gevolgd. Van de 542 patiënten die gerandomiseerd waren naar Humira 40 mg eenmaal per twee weken gingen 170 patiënten door met Humira 40 mg een maal per twee weken gedurende 10 jaar. Hiervan hadden 154 patiënten (90,6%) een ACR-respons van 20; 127 patiënten (74,7%) hadden een ACR-respons van 50; en 102 patiënten (60,0%) hadden een ACR-respons van 70.

In week 52 behaalde 42,9% van de patiënten die behandeld werden met Humira/methotrexaat combinatietherapie klinische remissie (DAS28 (CRP) < 2,6) vergeleken met 20,6% van de patiënten behandeld met methotrexaat monotherapie en 23,4% van de patiënten behandeld met Humira monotherapie. De combinatietherapie Humira/methotrexaat was klinisch en statistisch superieur aan de methotrexaat ($p < 0,001$) en Humira monotherapie ($p < 0,001$) wat betreft het behalen van lagere ziektestatus bij patiënten met een recent gediagnosticeerde matige tot ernstige reumatoïde artritis. De responsen voor de twee monotherapie onderzoeken waren vergelijkbaar ($p = 0,447$). Van de 342 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar Humira monotherapie of Humira/methotrexaat combinatietherapie en in de open-label extensiestudie kwamen, voltooiden 171 patiënten 10 jaar behandeling met Humira. Van deze patiënten werd bij 109 patiënten (63,7 %) klinische remissie gemeld na 10 jaar.

Radiografische respons

In RA onderzoek III, waarin de met Humira behandelde patiënten een gemiddelde duur van reumatoïde artritis hadden van ongeveer 11 jaar, werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als een verandering in de aangepaste Totale Sharp Score (TSS) en de componenten daarvan, de erosiescore en gewrichtsruimte-vernauwingscore (JSN). Humira/methotrexaat patiënten vertoonden minder radiografische progressie na 6 en 12 maanden dan patiënten die alleen methotrexaat kregen (zie tabel 10).

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

207 patiënten die aanvankelijk eenmaal per twee weken werden behandeld met 40 mg Humira, werden na 10 jaar radiografisch geëvalueerd. Van deze patiënten vertoonden 40 geen progressie van structurele schade, gedefinieerd als een verandering van de mTSS van 0,5 of minder ten opzichte van baseline.

Tabel 10
Gemiddelde radiografische verandering over 12 maanden in RA onderzoek III

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

^a methotrexaat

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

^c Gebaseerd op rank analyse

^d gewrichtsruimte-vernauwingsscore

In RA onderzoek V werd structurele gewrichtsschade radiografisch bepaald en uitgedrukt als verandering in de aangepaste Totale Sharp Score (zie tabel 11).

Tabel 11
Gemiddelde radiografische veranderingen in week 52 in RA onderzoek V

	MTX N = 257 (95% betrouwbaarheids- interval)	Humira N = 274 (95% betrouwbaarheids- interval)	Humira/MTX N = 268 (95% betrouwbaarheids- interval)	p- waarde ^a	p- waarde ^b	p- waarde ^c
Total Sharp Score	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erosion score	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN-score	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151
^a p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van methotrexaat monotherapie en Humira/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets. ^b p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Humira monotherapie en Humira/methotrexaat combinatietherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets. ^c p-waarde van de paarsgewijze vergelijking van Humira monotherapie en methotrexaat monotherapie waarbij gebruik gemaakt is van de Mann-Whitneytoets.						

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

In de open-label extensie van RA onderzoek V, was na jaar 10 de gemiddelde verandering in de aangepaste Total Sharp score bij oorspronkelijk gerandomiseerde patiënten met methotrexaat monotherapie, Humira monotherapie en de Humira/methotrexaat combinatietherapie respectievelijk

10,8, 9,2 en 3,9. Het bijbehorende percentage patiënten zonder radiografische progressie was respectievelijk 31,3%, 23,7% en 36,7%.

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

De kwaliteit van leven met betrekking tot de gezondheid en fysiek functioneren werden beoordeeld met behulp van de 'disability index' op het Health Assessment Questionnaire (HAQ) in de vier oorspronkelijke adequate en goedgecontroleerde onderzoeken en deze vormde een vooraf vastgelegd primair eindpunt op week 52 in RA onderzoek III. Alle Humira-doses/schema's in alle vier de onderzoeken vertoonden statistisch significant grotere verbeteringen in de HAQ-'disability index' vanaf uitgangsniveau tot Maand 6 vergeleken met placebo en in RA onderzoek III werd hetzelfde vastgesteld op Week 52. De resultaten van de Short Form Health Survey (SF 36) voor alle Humira-doses/schema's in alle vier de onderzoeken ondersteunen deze bevindingen, met statistisch significante 'physical component summary' (PCS)-scores, evenals statistisch significante 'pain and vitality domain'-scores voor de dosering van eenmaal per twee weken 40 mg. Er werd een statistisch significante afname vastgesteld van vermoeidheid als gemeten door middel van de 'functional assessment of chronic illness therapy' (FACIT)-scores in alle drie onderzoeken waarin de vermoeidheid werd beoordeeld (RA onderzoeken I, III, IV).

In RA onderzoek III bleef de verbetering bij de meeste patiënten die verbetering in fysieke functie bereikten en hun behandeling voortzetten gehandhaafd gedurende 520 weken (120 maanden) open-label behandeling. De verbetering van de kwaliteit van leven werd gemeten tot week 156 (36 maanden) en de verbetering werd gehandhaafd gedurende die periode.

In RA onderzoek V toonde de verbetering in de HAQ disability index en het fysieke gedeelte van de SF 36 een grotere verbetering ($p < 0,001$) voor Humira/methotrexaat combinatietherapie versus methotrexaat monotherapie en Humira monotherapie in week 52, die behouden werd tot week 104. Van de 250 patiënten die de open-label extensiestudie voltooiden, bleven de verbeteringen in fysieke functie gehandhaafd gedurende 10 jaar behandeling.

Pijn op de injectieplaats

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

Axiale spondylartritis

Spondylitis ankylopoetica (AS)

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

In het grotere AS onderzoek I met 315 patiënten, toonden de resultaten statistisch significante verbetering van de tekenen en symptomen van spondylitis ankylopoetica bij patiënten die met Humira werden behandeld in vergelijking tot placebo.

Een eerste significante reactie werd in Week 2 waargenomen en hield gedurende 24 weken aan (tabel 12).

Tabel 12
Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd AS onderzoek – Onderzoek I
Vermindering van tekenen en symptomen

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

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

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

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

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

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

Axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS

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

Nr-axSpA I-onderzoek

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

Drieëndertig (18%) patiënten werden gelijktijdig behandeld met ziektemodificerende antireumatische geneesmiddelen (DMARD's) en 146 (79%) patiënten met NSAID's bij baseline. De dubbelblinde

periode werd gevolgd door een open-label periode waarin patiënten tot 144 additionele weken Humira 40 mg eenmaal per twee weken subcutaan kregen. Resultaten van week 12 toonden een statistisch significante verbetering van de tekenen en symptomen van actieve nr-axSpA bij patiënten behandeld met Humira ten opzichte van placebo (tabel 13).

Tabel 13
Effectiviteitsrespons in placebogecontroleerd nr-axSpA I-onderzoek

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

^a Onderzoek door spondylarthritis internationale gemeenschap (Assessments in SpondyloArthritis international Society)

^b Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

^d gemiddelde verandering van baseline

^e n = 91 placebo en n = 87 Humira

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

^g n = 73 placebo en n = 70 Humira

^h Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

ⁱ n = 84 placebo en Humira

^j n = 82 placebo en n = 85 Humira

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

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

Remmen van ontstekingen

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

Kwaliteit van leven en fysiek functioneren

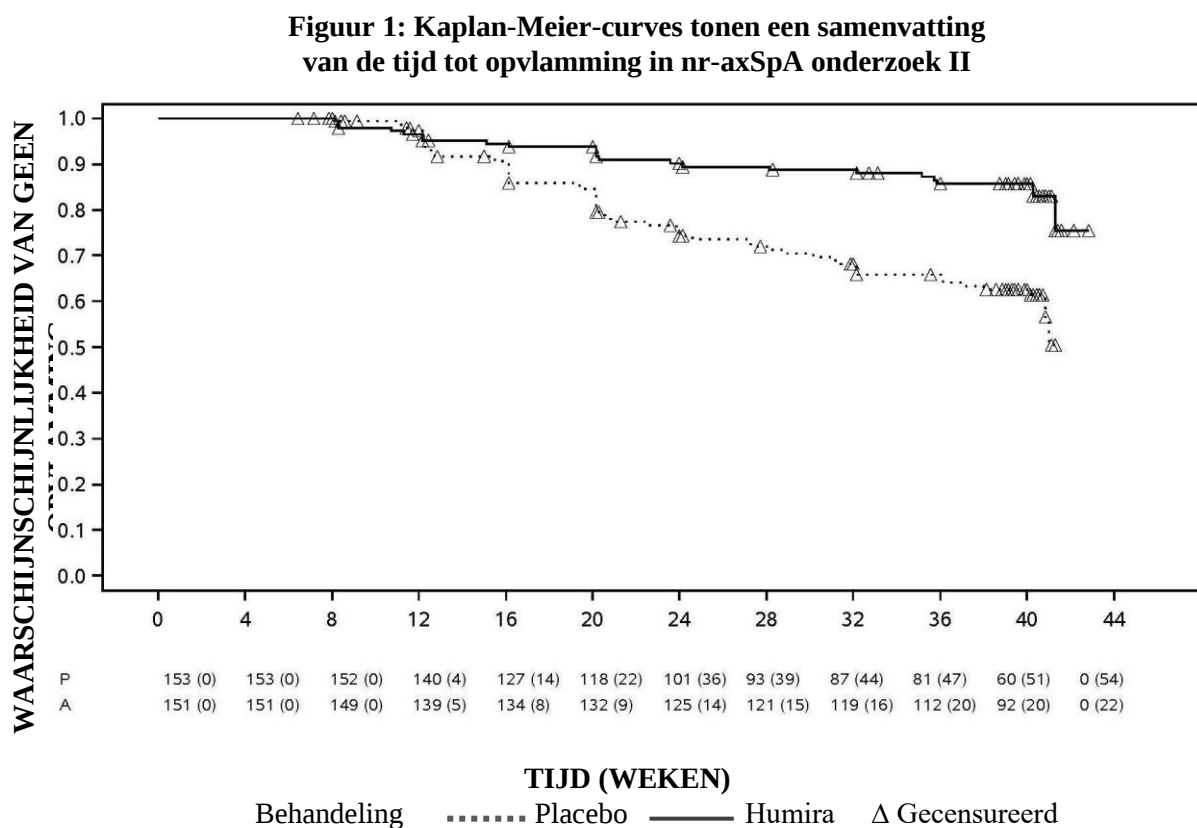
Gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven en fysiek functioneren werden beoordeeld aan de hand van de HAQ-S en de SF-36 vragenlijsten. Humira toonde een statistisch significant grotere verbetering in de HAQ-S totaalscore en de SF-36 fysieke componenten score (PCS) van baseline tot week 12 vergeleken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

Nr-axSpA II-onderzoek

673 patiënten met actieve nr-axSpA (gemiddelde ziekteactiviteit bij baseline [BASDAI] was 7,0) die een inadequate respons hadden op ≥ 2 NSAID's, intolerant waren of met een contra-indicatie voor NSAID's, namen deel aan de open-label periode van het nr-axSpA II-onderzoek waarin ze gedurende

28 weken Humira 40 mg eenmaal per twee weken kregen. Deze patiënten vertoonden ook objectief bewijs van ontsteking in de sacro-iliacale gewrichten of de wervelkolom op MRI of een verhoogd hs-CRP. Patiënten die tijdens de open-label periode aanhoudende remissie bereikten gedurende minimaal 12 weken (N = 305) (ASDAS < 1,3 op week 16, 20, 24 en 28) werden vervolgens gerandomiseerd naar ofwel voortzetting van de behandeling met Humira 40 mg eenmaal per twee weken (N = 152) of placebo (N = 153) voor 40 additionele weken in een dubbelblinde, placebogecontroleerde periode (totale onderzoeksduur 68 weken). Proefpersonen die tijdens de dubbelblinde periode een opvlamming kregen, mochten tenminste 12 weken lang Humira 40 mg eenmaal per twee weken als rescue medicatie gebruiken.

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



NB: P = Placebo (aantal met risico (met opvlamming)); A = Humira (aantal met risico (met opvlamming)).

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

In week 68 vertoonden patiënten die onafgebroken met Humira behandeld waren een statistisch significant grotere verbetering in de tekenen en symptomen van actieve nr-axSpA in vergelijking met patiënten die waren toegewezen aan de placebogroep gedurende de dubbelblinde periode van het onderzoek (tabel 14).

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

Dubbelblind Respons in	Placebo N =	Humira N =
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Partiële remissie	26,8%	42,1**
ASDAS ^c Inactieve ziekte	33,3%	57,2%***
Partiële opvlamming ^d	64,1%	40,8%***

^a Assessments in SpondyloArthritis international Society

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

^c Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

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

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

Arthritis psoriatica

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

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

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

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

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

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

Nvt: Niet van toepassing

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

Radiologische veranderingen werden beoordeeld in de onderzoeken bij artritis psoriatica. Röntgenfoto's van handen, polsen en voeten werden gemaakt in de uitgangssituatie en in week 24 gedurende de dubbelblinde periode toen de patiënten Humira of placebo kregen en in week 48 toen alle patiënten open-label Humira kregen. Er werd gebruik gemaakt van een gemodificeerde Total Sharp Score (mTSS), waarbij de distale interfalangeale gewrichten werden meegenomen (d.w.z. niet precies dezelfde als de TSS die gebruikt wordt voor reumatoïde artritis).

Behandeling met Humira remde de progressie van perifere gewrichtsschade in vergelijking met placebobehandeling, gemeten als verandering ten opzichte van de uitgangssituatie in de mTSS (gemiddelde $\pm$ standaarddeviatie) $0,8 \pm 2,5$ in de placebogroep (in week 24) in vergelijking met $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) in de Humiragroep (in week 48).

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

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

Psoriasis

De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden in gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bestudeerd bij volwassen patiënten met chronische plaque psoriasis ($\geq 10\%$ aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) en *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) ≥ 12 of ≥ 10) die in aanmerking kwamen voor systemische therapie of lichttherapie. 73% van de patiënten die waren geïnccludeerd in Psoriasisonderzoeken I en II waren eerder behandeld met systemische therapie of lichttherapie. De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden ook bestudeerd in een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek (Psoriasis Onderzoek III) bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis met gelijktijdige hand- en/of voetsoriasis die in aanmerking kwamen voor systemische therapie.

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

In Psoriasisonderzoek II (CHAMPION) werden de werkzaamheid en veiligheid van Humira versus methotrexaat (MTX) en placebo vergeleken bij 271 patiënten. Patiënten kregen gedurende 16 weken ofwel placebo, een aanvangsdosis van 7,5 mg MTX en daarna dosisverhogingen tot aan week 12, met een maximale dosis van 25 mg ofwel een aanvangsdosis van 80 mg Humira gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis). Er zijn geen gegevens beschikbaar van vergelijking van Humira met MTX na meer dan 16 weken behandeling. Patiënten die MTX kregen en een $\geq$ PASI 50 respons bereikt hadden in week 8 en/of 12 kregen geen verdere dosisverhogingen. In alle behandelgroepen was bij aanvang van het onderzoek de gemiddelde PASI-score 19,7 en de PGA-score varieerde van "licht" ($<1\%$) tot "matig" (48%) tot "ernstig" (46%) tot "zeer ernstig" (6%).

Alle patiënten die hadden deelgenomen aan fase 2 en fase 3 psoriasisonderzoeken kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een open-label extensieonderzoek, waarin Humira gedurende nog minimaal 108 additionele weken werd gegeven.

Een primair eindpunt in Psoriasisonderzoeken I en II was het percentage patiënten dat in week 16 een PASI 75 respons ten opzichte van aanvang van het onderzoek had bereikt (zie tabellen 16 en 17).

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

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 N (%)	Humira 40 mg eenmaal per twee weken N = 108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Schoon/minimaal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira versus placebo			
^b p<0,001 Humira versus methotrexaat			
^c p<0,01 Humira versus placebo			
^d p<0,05 Humira versus methotrexaat			

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

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

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

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

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

Psoriasis Onderzoek III (REACH) vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van Humira *versus* placebo bij 72 patiënten met matige tot ernstige chronische plaque psoriasis en hand- en/of voetsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg Humira gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 16 weken. Op week 16 bereikte een statistisch significant hoger percentage van de patiënten die Humira kregen een PGA van “schoon” of “bijna schoon” voor handen en/of voeten in vergelijking met patiënten die placebo ontvingen (respectievelijk 30,6% versus 4,3% [$P = 0,014$]).

Psoriasisonderzoek IV vergeleek de werkzaamheid en veiligheid van Humira *versus* placebo bij 217 volwassen patiënten met matige tot ernstige nagelpsoriasis. Patiënten kregen een aanvangsdosis van 80 mg Humira, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken (vanaf één week na de aanvangsdosis) of placebo gedurende 26 weken, gevolgd door open-label behandeling met Humira voor 26 additionele weken. Het nagelpsoriasis onderzoek bevatte de *Modified Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI), de *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis* (PGA-F) en de *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI) (zie tabel 18). Behandeling met Humira toonde een voordeel aan bij patiënten met nagelpsoriasis met verschillende mate van aangedaan lichaamsoppervlak ($BSA \geq 10\%$ (60% van de patiënten) en $BSA < 10\%$ en $\geq 5\%$ (40% van de patiënten)).

Tabel 18
Resultaten psoriasisonderzoek IV t.a.v. werkzaamheid in week 16, 26 en 52

Eindpunt	Week 16		Week 26		Week 52
	Placebo N = 108	Humira 40 mg eenmaal per 2 weken N = 109	Placebo N = 108	Humira 40 mg eenmaal per 2 weken N = 109	Open-label Humira 40 mg eenmaal per 2 weken N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F Schoon/minimaal en ≥2-gradaties verbetering (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Veranderingspercentage in totale vingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0.001, Humira vs. Placebo					

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

Hidradenitis suppurativa

De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden beoordeeld in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken en in een open-label onderzoek bij volwassen patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (HS) die intolerant waren voor, een contra-indicatie hadden voor of een ontoereikende respons hadden op een ten minste 3 maanden durende onderzoeksbehandeling met systemische antibiotica. De patiënten in HS-I en HS-II hadden Hurley stadium II of III met ten minste 3 abscessen of inflammatoire noduli.

In het HS-I (PIONEER I)-onderzoek werden 307 patiënten geëvalueerd in 2 behandelperiodes. In behandelperiode A kregen patiënten placebo of Humira in een startdosis van 160 mg in week 0, 80 mg in week 2 en eenmaal per week 40 mg van week 4 tot week 11. Gelijktijdig gebruik van antibiotica was tijdens het onderzoek niet toegestaan. Na 12 weken behandeling werden de patiënten die Humira hadden gekregen in behandelperiode A, opnieuw gerandomiseerd in behandelperiode B naar 1 van de 3 behandelgroepen (eenmaal per week Humira 40 mg, eenmaal per twee weken Humira 40 mg of placebo van week 12 tot week 35). Patiënten die in behandelperiode A in de placebogroep zaten, kregen in behandelperiode B eenmaal per week 40 mg Humira.

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

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

Klinische respons

Er werd een afname van de inflammatoire laesies en preventie van een verslechtering van de abcessen en drainerende fistels vastgesteld met behulp van de *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSCR; minimaal 50% afname in het totale aantal abcessen en inflammatoire noduli en geen stijging in aantal abcessen en aantal drainerende fistels ten opzichte van baseline). Er werd met een numerieke beoordelingsschaal een afname van de HS-gerelateerde huidpijn beoordeeld bij patiënten die in de studie kwamen met een aanvankelijke baselinescore van 3 of hoger op een 11-puntsschaal.

In week 12 was het aantal met Humira behandelde patiënten dat HiSCR bereikte significant hoger dan het aantal placebopatiënten dat HiSCR bereikte. In week 12 ervaarde een significant hoger aantal patiënten in het HS-II-onderzoek een klinisch relevante afname van HS-gerelateerde huidpijn (zie tabel 19). Patiënten die met Humira werden behandeld, hadden gedurende de eerste 12 weken van de behandeling een significant lager risico op opvlamming van de ziekte.

Tabel 19: Werkzaamheidsresultaten na 12 weken, HS-I- en HS-II-onderzoek

	HS-I-onderzoek		HS-II-onderzoek	
	Placebo	Humira 40 mg wekelijks	Placebo	Humira 40 mg wekelijks
Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
≥30% afname van huidpijn ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*
*$P < 0,05$, ***$P < 0,001$, Humira versus placebo a. Onder alle gerandomiseerde patiënten. b. Onder patiënten met een HS-gerelateerde huidpijnbeoordeling bij baseline van ≥ 3, gebaseerd op numerieke beoordelingsschaal 0-10; 0 = geen huidpijn, 10 = ondragelijke pijn of ergst denkbare pijn.				

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

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

Bij patiënten die in week 12 minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week Humira 40 mg vertoonden, was op week 36 de HiSCR-score hoger bij patiënten die doorgingen met eenmaal per week Humira dan bij patiënten bij wie de doseringsfrequentie was verlaagd naar eenmaal per twee weken of bij wie de behandeling was gestaakt (zie tabel 20).

Tabel 20: Deel van patiënten^a die HiSCR^b bereikten op week 24 en 36 nadat na Humira op week 12 de wekelijkse behandeling opnieuw was toegewezen

	Placebo (behandeling gestaakt) N = 73	Humira 40 mg eenmaal per twee weken N = 70	Humira 40 mg eenmaal per week N = 70
Week 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Week 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Patiënten met minimaal een gedeeltelijke respons op eenmaal per week Humira 40 mg na 12 weken behandeling. ^b Patiënten die voldeden aan protocolspecifieke criteria voor het verliezen van de respons of geen verbetering moesten de onderzoeken verlaten en werden gerekend onder de non-responders.			

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

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

De ziekte van Crohn

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

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

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

CD onderzoek I en CD onderzoek II inductie van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 21.

Tabel 21
Inductie van klinische remissie en respons
(percentage patiënten)

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

In CD onderzoek III, had 58% (499/854) van de patiënten een klinische respons in week 4 en werd geanalyseerd in de primaire analyse. Van degenen die in week 4 een klinische respons hadden, was 48% eerder blootgesteld aan andere TNF-antagonisten. Handhaving van remissie en responspercentages worden weergegeven in tabel 22. Klinische remissieresultaten bleven relatief constant onafhankelijk van eerdere blootstelling aan TNF-antagonisten.

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

Tabel 22
Handhaving van klinische remissie en respons
(percentage patiënten)

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

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

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

^a Van degenen die op baseline corticosteroiden kregen

Onder patiënten die geen respons hadden in week 4, had 43% van de patiënten op de onderhoudsdosering Humira een respons in week 12 in vergelijking met 30% van de patiënten op de onderhoudsdosering placebo. Deze resultaten wijzen erop dat sommige patiënten die in week 4 nog geen respons hebben gehad baat kunnen hebben bij voortgezette onderhoudsbehandeling tot en met

week 12. Behandeling voortgezet tot na 12 weken resulteerde niet in significant meer responsen (zie rubriek 4.2).

117 van de 276 patiënten uit CD onderzoek I en 272 van de 777 patiënten uit CD onderzoeken II en III werden gevolgd gedurende minimaal 3 jaar open-label adalimumab-behandeling. Klinische remissie werd gehandhaafd bij respectievelijk 88 en 189 patiënten. Klinische respons (CR-100) werd behouden bij respectievelijk 102 en 233 patiënten.

Kwaliteit van leven

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

Colitis ulcerosa

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

In onderzoek UC-I werden 390 patiënten die naïef waren voor TNF-antagonisten gerandomiseerd om of in week 0 en in week 2 placebo te krijgen, of in week 0 160 mg Humira gevolgd door 80 mg in week 2, of in week 0 80 mg Humira gevolgd door 40 mg in week 2. Na week 2 kregen de patiënten in beide adalimumab groepen 40 mg eenmaal per twee weken. Klinische remissie (gedefinieerd als Mayo score ≤ 2 met geen subscore van > 1) werd bepaald in week 8.

In onderzoek UC-II kregen 248 patiënten 160 mg Humira in week 0, 80 mg in week 2 en daarna 40 mg eenmaal per twee weken en 246 patiënten kregen placebo. Klinische resultaten werden beoordeeld op inductie van remissie in week 8 en voor handhaving van remissie in week 52.

Patiënten die met 160/80 mg Humira waren geïnduceerd, bereikten met statistisch significant grotere percentages klinische remissie in week 8 dan met placebo in onderzoek UC-I (respectievelijk 18% vs. 9%, $p=0,031$) en in onderzoek UC-II (respectievelijk 17% vs. 9%, $p=0,019$). Van degenen die in onderzoek UC-II met Humira waren behandeld en in week 8 in remissie waren, waren 21/41 (51%) in week 52 in remissie. Resultaten van de totale UC-II onderzoekspopulatie zijn weergegeven in tabel 23.

Tabel 23
Respons, remissie en mucosale genezing in onderzoek UC-II
(percentage patiënten)

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

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

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

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

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

^a Van degenen die bij aanvang corticosteroiden kregen

Van de patiënten met een respons op week 8 had 47% een respons, was 29% in remissie, had 41% mucosale genezing en was 20% in steroïdvrije remissie voor ≥ 90 dagen in week 52.

Ongeveer 40% van de patiënten in onderzoek UC-II had gefaald op voorafgaande anti-TNF behandeling met infliximab. De werkzaamheid van adalimumab was bij deze patiënten verminderd vergeleken met die bij patiënten die naïef waren voor TNF-antagonisten. Van de patiënten die hadden gefaald op voorafgaande anti-TNF-behandeling, werd in week 52 bij 3% op placebo en bij 10% op adalimumab remissie bereikt.

Patiënten uit de onderzoeken UC-I en UC-II hadden de mogelijkheid om naar een open-label langetermijn extensie-onderzoek (UC-III) over te stappen. Na 3 jaar behandeling met adalimumab bleef 75% (301/402) in klinische remissie op basis van partiële Mayo score.

Ziekenhuisopnames

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

Kwaliteit van leven

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

Uveïtis

De veiligheid en de werkzaamheid van Humira werden beoordeeld bij volwassen patiënten met niet-infectieuze uveïtis intermediair, uveïtis posterior en panuveïtis, in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies (UV I en II), met uitzondering van patiënten met geïsoleerde uveïtis anterior. Patiënten kregen placebo of Humira in een aanvangsdosis van 80 mg, gevolgd door 40 mg eenmaal per twee weken vanaf één week na de aanvangsdosering. Gelijktijdige vaste doses van een niet-biologisch immunosuppressivum werden toegestaan.

In studie UV I werden 217 patiënten geëvalueerd met actieve uveïtis ondanks behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 60 mg/dag). Alle patiënten kregen gedurende 2 weken een gestandaardiseerde dosis prednison van 60 mg/dag bij de aanvang van de studie gevolgd door een verplicht afbouwschema, met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 15.

In studie UV II werden 226 patiënten geëvalueerd met inactieve uveïtis die een chronische behandeling met corticosteroïden (orale prednison met een dosis van 10 tot 35 mg/dag) nodig hadden op baseline om hun ziekte onder controle te houden. Vervolgens volgden de patiënten een verplicht afbouwschema met volledige stopzetting van de corticosteroïden in week 19.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was in beide studies 'tijd tot falen van de behandeling'. Falen van de behandeling werd gedefinieerd door een multi-component resultaat gebaseerd op inflammatoire chorioretinale en/of inflammatoire retinale vasculaire laesies, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer, mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH) en best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

Patiënten die de studies UV I en UV II voltooid hadden, kwamen in aanmerking voor deelname aan een ongecontroleerd aanvullend langetermijnonderzoek met een oorspronkelijk geplande duur van 78 weken. Patiënten mochten doorgaan met de studiemedicatie na week 78 totdat Humira voor hen beschikbaar was.

Klinische respons

Resultaten van beide onderzoeken toonden een statistisch significante vermindering van het risico op falen van de behandeling bij patiënten behandeld met Humira ten opzichte van patiënten die placebo kregen (zie tabel 24). Beide studies toonden een vroeg en aanhoudend effect van Humira aan op het percentage falen van de behandeling in vergelijking met placebo (zie figuur 2).

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

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

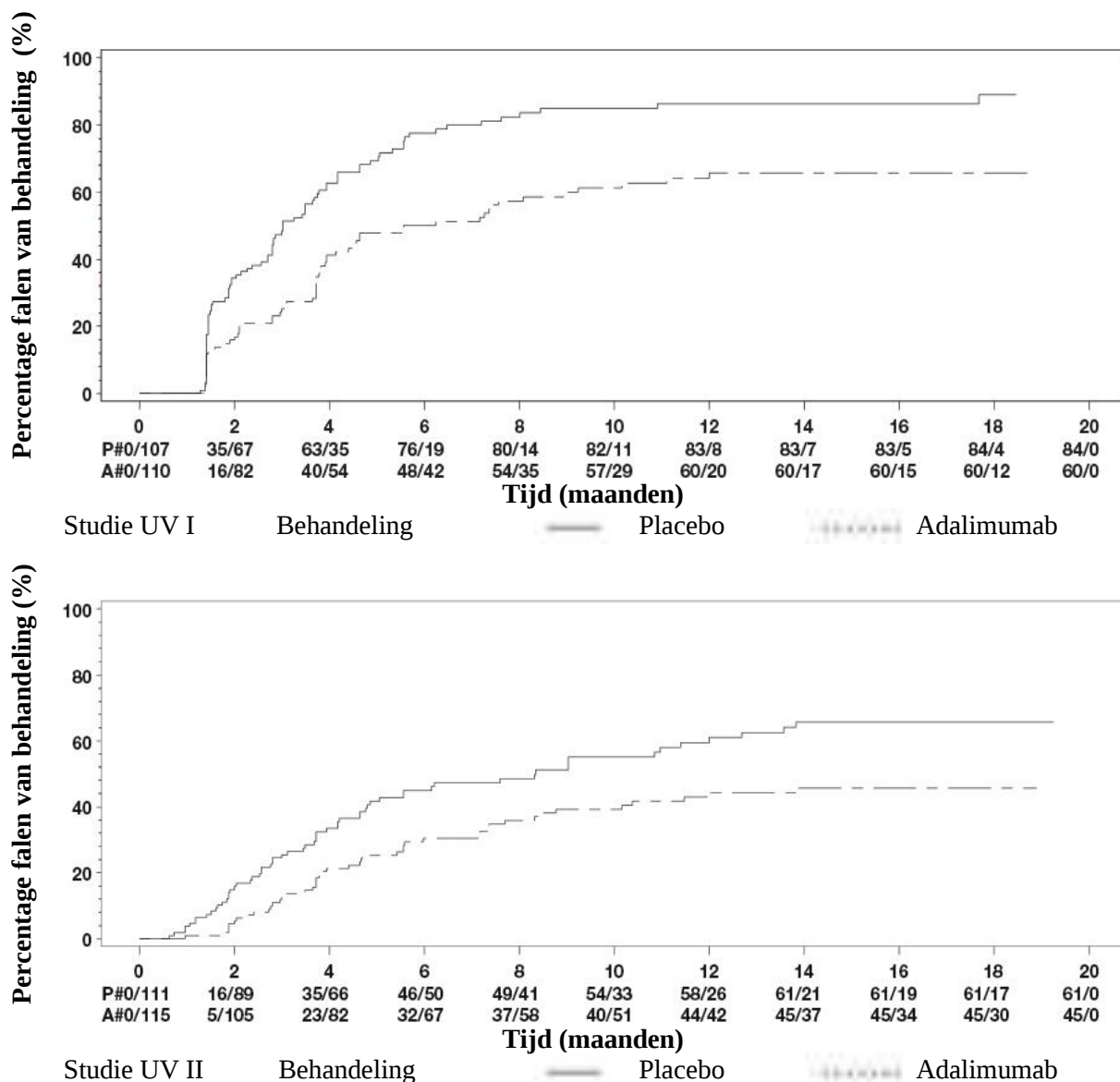
N.B.: falen van de behandeling op of na week 6 (studie UV I), of op of na week 2 (studie UV II) werd geteld als een gebeurtenis. Drop-outs om redenen anders dan falen op de behandeling werden geschrapt op het moment van uitvallen.

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

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

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

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



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

In studie UV I werden statistisch significante verschillen ten gunste van adalimumab in vergelijking met placebo waargenomen voor elk onderdeel van falen van de behandeling. In studie UV II werden statistisch significante verschillen alleen waargenomen voor gezichtsscherpte, maar waren de andere onderdelen getalsmatig in het voordeel van adalimumab.

Van de 424 proefpersonen die aan de ongecontroleerde langetermijnextensie van de studies UV I en UV II deelnamen, kwamen 60 proefpersonen niet in aanmerking (bijvoorbeeld door afwijkingen of door complicaties secundair aan diabetische retinopathie, door een staaroperatie of vitrectomie); zij werden uitgesloten van de primaire effectiviteitsanalyse. Van de 364 resterende patiënten bereikten 269 (74%) evalueerbare patiënten 78 weken open-label adalimumab behandeling. Op basis van de waargenomen gegevens waren 216 (80,3%) patiënten in een latente fase (geen actieve ontstekingslaesies, classificatie van het aantal cellen in de voorste oogkamer $\leq 0,5+$, mate van vertroebeling van het glasvocht ('vitreous haze' of VH) $\leq 0,5+$) met een gelijktijdig toegediende dosis steroïd $\leq 7,5$ mg per dag; bij 178 (66,2%) proefpersonen was de ziekte zonder steroïden latent. De

beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) was bij 88,6% van de ogen verbeterd of gehandhaafd (< 5 letters achteruitgang) in week 78. De gegevens na week 78 waren in het algemeen consistent met deze resultaten, maar het aantal deelnemende proefpersonen nam na deze tijd af. Van de patiënten die met de studie stopten, stopte 18% wegens bijwerkingen en 8% wegens onvoldoende respons op behandeling met adalimumab.

Kwaliteit van leven

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

Immunogeniciteit

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

Patiënten in reumatoïde artritis onderzoeken I, II en III werden gedurende de periode van 6 tot 12 maanden herhaaldelijk getest op anti-adalimumab antilichamen. In de belangrijkste onderzoeken werden anti-adalimumab antilichamen gevonden bij 5,5% (58/1053) van de met adalimumab behandelde patiënten, vergeleken met 0,5% (2/370) bij placebopatiënten. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen, bedroeg de incidentie 12,4%, vergeleken met 0,6% wanneer adalimumab werd gebruikt als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar, werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 15,8% (27/171) van de patiënten die behandeld waren met adalimumab. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen was de incidentie 25,6% (22/86) in vergelijking met 5,9% (5/85) wanneer adalimumab tegelijk met methotrexaat werd gebruikt. Bij patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder die minder dan 15 kg wogen, werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 7% (1/15) van de patiënten; deze patiënt kreeg gelijktijdig methotrexaat.

Bij patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis werden antilichamen tegen adalimumab gevonden bij 10,9% (5/46) van de patiënten die behandeld waren met adalimumab. Bij patiënten die niet gelijktijdig methotrexaat kregen was de incidentie 13,6% (3/22) in vergelijking met 8,3% (2/24) wanneer adalimumab tegelijk met methotrexaat werd gebruikt.

Bij patiënten met artritis psoriatica, werden anti-adalimumab antilichamen gevonden bij 38/376 proefpersonen (10%) die met adalimumab behandeld waren. Bij patiënten die daarbij geen methotrexaat kregen was de incidentie 13,5% (24/178 proefpersonen), in vergelijking met 7% (14 van de 198 proefpersonen) wanneer adalimumab werd gebruikt als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met spondylitis ankylopoetica werden anti-adalimumab antilichamen gevonden bij 17/204 proefpersonen (8,3%) die behandeld werden met adalimumab. Bij patiënten die daarbij geen methotrexaat kregen was de incidentie 16/185 (8,6%), in vergelijking met 1/19 (5,3%) wanneer adalimumab gebruikt werd als toevoeging aan methotrexaat.

Bij patiënten met axiale spondylartritis zonder röntgenologisch bewijs van AS werden anti-adalimumab antilichamen aangetoond bij 8/152 (5,3%) van de proefpersonen die onafgebroken met adalimumab werden behandeld.

Bij patiënten met de ziekte van Crohn werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 7/269 proefpersonen (2,6%) en bij patiënten met colitis ulcerosa bij 19/487 proefpersonen (3,9%).

Bij volwassen patiënten met psoriasis werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 77/920 (8,4%) van de proefpersonen die behandeld waren met adalimumab monotherapie.

Bij volwassen patiënten met plaque psoriasis die langdurig met alleen adalimumab werden behandeld en tijdelijk de behandeling onderbraken in het kader van een onderzoek, was het aantal patiënten waarbij antilichaamvorming tegen adalimumab voorkwam na hervatten van de behandeling (11 van de 482 proefpersonen, 2,3%) vergelijkbaar met het aantal voorafgaand aan de onderbreking (11 van de 590 proefpersonen, 1,9%).

Bij patiënten met juveniele psoriasis werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 5/38 (13%) van de proefpersonen die behandeld waren met 0,8 mg/kg adalimumab monotherapie.

Bij patiënten met matig ernstige tot ernstige hidradenitis suppurativa werden bij 10/99 van de met adalimumab behandelde patiënten (10,1%) antilichamen tegen adalimumab aangetroffen.

Bij patiënten met matig tot ernstig actieve juveniele ziekte van Crohn ontwikkelde zich bij 3,3% van de patiënten die werden behandeld met adalimumab antilichamen tegen adalimumab.

Bij volwassen patiënten met niet-infectieuze uveïtis werden anti-adalimumab antilichamen geïdentificeerd bij 4,8% (12/249) van de patiënten die waren behandeld met adalimumab.

Bij patiënten met matig tot ernstig actieve juveniele colitis ulcerosa ontwikkelde 3% van de patiënten die adalimumab kregen antilichamen tegen adalimumab.

Omdat immunogeniciteitsanalyses productspecifiek zijn, is een vergelijking van de antilichaampercentages met die van andere producten niet van toepassing.

Pediatrische patiënten

Juveniele idiopathische artritis (JIA)

Polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (pJIA)

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

pJIA I

De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra waaraan 171 kinderen (van 4-17 jaar) met polyarticulaire JIA deelnamen. In de open-label inleidingsfase (OL LI) werden patiënten in twee groepen verdeeld, MTX (methotrexaat)-behandeld of niet-MTX-behandeld. Patiënten in het niet-MTX deel waren ofwel naïef voor MTX, of MTX was ten minste twee weken voor toediening van de onderzoeksmedicatie gedisciplineerd. De doseringen NSAID's en/of prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/dag of maximaal 10 mg/dag) die patiënten kregen bleven gelijk. In de OL LI fase kregen alle patiënten gedurende 16 weken eenmaal per twee weken 24 mg/m² tot maximaal 40 mg Humira. De verdeling van patiënten naar leeftijd en minimale, mediane en maximale dosering tijdens de OL LI fase worden weergegeven in tabel 25.

Tabel 25
Verdeling van patiënten naar leeftijd en tijdens de OL LI fase ontvangen dosering adalimumab

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

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

Tabel 26
ACR Pedi 30 respons in het JIA onderzoek

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

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden beoordeeld in een open-label, multicenter onderzoek bij 32 kinderen (in de leeftijd van 2 tot 4 jaar of 4 jaar en ouder met een lichaamsgewicht

van minder dan 15 kg) met matig tot ernstig actieve polyarticulaire JIA. De patiënten kregen 24 mg/m² lichaamsoppervlakte (BSA) Humira tot een maximum van 20 mg eenmaal per twee weken als een enkele dosis via subcutane injectie gedurende tenminste 24 weken. Tijdens het onderzoek gebruikten de meeste kinderen gelijktijdig MTX; het gebruik van corticosteroïden of NSAID's werd minder gerapporteerd.

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

Enthesitis-gerelateerde artritis

De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden beoordeeld in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij 46 pediatrie patiënten (6 tot en met 17 jaar oud) met matige enthesitis-gerelateerde artritis. De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende 12 weken eenmaal per 2 weken óf 24 mg/m² lichaamsoppervlakte (BSA) Humira tot een maximum van 40 mg óf placebo te ontvangen. De dubbelblinde periode werd gevolgd door een open-label (OL) periode van maximaal 192 extra weken waarin patiënten subcutaan 24 mg/m² BSA Humira tot een maximum van 40 mg eenmaal per 2 weken ontvingen. Het primaire eindpunt was de procentuele verandering vanaf baseline tot week 12 in het aantal actieve gewrichten met artritis (zwelling niet te wijten aan misvorming of gewrichten met verlies van beweging met pijn en/of gevoeligheid), die werd bereikt met een gemiddelde procentuele daling van -62,6% (mediane procentuele verandering -88,9%) in patiënten in de Humiragroep ten opzichte van -11,6% (mediane procentuele verandering -50,0%) in patiënten in de placebogroep. Gedurende de OL periode werd tot en met week 156 van het onderzoek de verbetering in het aantal actieve gewrichten met artritis behouden voor 26 van de 31 (84%) patiënten in de Humira groep die nog deel uitmaakten van de studie. Hoewel niet statistisch significant, vertoonde de meerderheid van de patiënten klinische verbetering in secundaire eindpunten zoals aantal plaatsen met enthesitis, aantal pijnlijke gewrichten (TJC), aantal gezwollen gewrichten (SJC), ACR Pedi 50-respons en ACR Pedi 70-respons.

Juvenile plaque psoriasis

De werkzaamheid van Humira werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij 114 pediatrie patiënten vanaf 4 jaar met ernstige chronische plaque psoriasis (gedefinieerd als PGA $\geq$ 4 of > 20% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) of > 10% aangedaan lichaamsoppervlak (BSA) met erg dikke laesies of PASI $\geq$ 20 of $\geq$ 10 met klinisch relevant aangedaan gezicht, aangedane genitaliën, of aangedane handen/voeten), die onvoldoende onder controle waren gebracht met topische therapie en heliotherapie of lichttherapie.

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

Tabel 27: Juvenile plaque psoriasis – Resultaten werkzaamheid na 16 weken

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

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

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

Hidradenitis suppurativa bij adolescenten

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

Juvenile ziekte van Crohn

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

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

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

Tabel 28 Onderhoudsdoseringsschema		
Gewicht patiënt	Lage dosering	Standaard dosering
< 40 kg	10 mg eenmaal per 2 weken	20 mg eenmaal per 2 weken
≥ 40 kg	20 mg eenmaal per 2 weken	40 mg eenmaal per 2 weken

Werkzaamheidsresultaten

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

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

Tabel 29 Onderzoek juveniele ziekte van Crohn PCDAI klinische remissie en respons			
	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken N = 93	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken N = 95	P-waarde*
Week 26			
Klinische remissie	38,7%	28,4%	0,075
Klinische respons	59,1%	48,4%	0,073
Week 52			
Klinische remissie	33,3%	23,2%	0,100
Klinische respons	41,9%	28,4%	0,038
* p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering.			

Tabel 30 Onderzoek juveniele ziekte van Crohn Discontinuering van corticosteroiden of immuunmodulerende middelen en fistelremissie			
	Standaard dosering 40/20 mg eenmaal per 2 weken	Lage dosering 20/10 mg eenmaal per 2 weken	P-waarde ¹
Discontinuering corticosteroiden	N = 33	N = 38	
Week 26	84,8%	65,8%	0,066
Week 52	69,7%	60,5%	0,420
Discontinuering van immuunmodulerende middelen²	N = 60	N = 57	
Week 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremissie³	N = 15	N = 21	
Week 26	46,7%	38,1%	0,608
Week 52	40,0%	23,8%	0,303

¹p-waarde voor vergelijking standaarddosering versus lage dosering.

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

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

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

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

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

Juvenile colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra bij 93 pediatrische patiënten van 5 tot en met 17 jaar met matige tot ernstige colitis ulcerosa (Mayo-score 6 tot 12 met endoscopische subscore van 2 tot 3 punten, bevestigd door centraal afgelezen endoscopie) die een ontoereikende respons hadden op conventionele behandeling of deze niet verdroegen. Bij ongeveer 16% van de patiënten in het onderzoek was een eerdere anti-TNF-behandeling niet geslaagd. Patiënten die op het moment van inclusie corticosteroiden kregen konden hun corticosteroidenbehandeling afbouwen na week 4.

Tijdens de inductieperiode van het onderzoek werden 77 patiënten gerandomiseerd 3:2 naar een dubbelblinde behandeling met Humira met een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 of een inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2. Beide groepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6. Na een aanpassing in de opzet van het onderzoek kregen de overgebleven 16 patiënten die werden geïncludeerd in de inductieperiode een open-labelbehandeling met Humira met de inductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1 en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2.

In week 8 werden 62 patiënten met een aangetoonde klinische respons volgens partiële Mayo-score (Partial Mayo Score (PMS) gedefinieerd als een afname in PMS ≥ 2 punten en $\geq 30\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie) gerandomiseerd naar gelijke groepen om een dubbelblinde onderhoudsbehandeling met Humira te krijgen in een dosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week of een onderhoudsbehandeling van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken. Voorafgaand aan een wijziging in de opzet van het onderzoek werden 12 extra patiënten met een aangetoonde klinische respons volgens PMS gerandomiseerd naar placebo, maar deze werden niet opgenomen in de bevestigende analyse van de werkzaamheid.

Opvlamming van ziekte werd gedefinieerd als een toename in PMS van ten minste 3 punten (voor patiënten met een PMS van 0 tot 2 in week 8), ten minste 2 punten (voor patiënten met een PMS van 3 tot 4 in week 8) of ten minste 1 punt (voor patiënten met een PMS van 5 tot 6 in week 8).

Patiënten die voldeden aan de criteria voor opvlamming van ziekte in of na week 12, werden gerandomiseerd naar het ontvangen van een herinductiedosering van 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) of een dosis van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) en bleven daarna hun respectievelijke onderhoudsdosering ontvangen.

Werkzaamheidsresultaten

De co-primaire eindpunten van het onderzoek waren klinische remissie volgens PMS (gedefinieerd als PMS ≤ 2 en afwezigheid van individuele subscore > 1) in week 8, en klinische remissie volgens FMS (Full Mayo Score, volledige Mayo-score) (gedefinieerd als een Mayo-score ≤ 2 en afwezigheid van individuele subscore > 1) in week 52 bij patiënten met een klinische respons volgens PMS in week 8.

Klinische remissiepercentages volgens PMS in week 8 voor patiënten in elk van de Humira dubbelblinde inductiegroepen worden weergegeven in tabel 26.

Tabel 31: Klinische remissie volgens PMS na 8 weken

	Humira^a Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N = 30	Humira^{b, c} Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N = 47
Klinische remissie	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
^a Humira 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 ^b Humira 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 ^c Exclusief open-label inductiedosering van Humira 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6 Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht het eindpunt niet te hebben bereikt		

In week 52 werden de klinische remissie bij responders in week 8 volgens FMS, klinische respons volgens FMS (gedefinieerd als een afname in Mayo-score ≥ 3 punten en $\geq 30\%$ ten opzichte van uitgangssituatie) bij responders in week 8, mucosale genezing (gedefinieerd als Mayo-endoscopiesubscore ≤ 1) bij responders in week 8, klinische remissie volgens FMS bij patiënten in remissie in week 8, en het aandeel van proefpersonen met een corticosteroïde-vrije remissie volgens FMS bij responders in week 8 beoordeeld bij patiënten die Humira kregen in het dubbelblinde maximum van 40 mg eenmaal per twee weken (0,6 mg/kg) en maximaal 40 mg eenmaal per week (0,6 mg/kg) als onderhoudsdosering (tabel 27).

Tabel 32: Werkzaamheidsresultaten na 52 weken

	Humira^a Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N = 31	Humira^b Maximaal 40 mg eenmaal per week N = 31
Klinische remissie bij PMS-responders in week 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinische respons bij PMS-responders in week 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Mucosale genezing bij PMS-responders in week 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinische remissie bij patiënten met een PMS-remissie in week 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Corticosteroïde-vrije remissie bij PMS-responders in week 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Humira 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken ^b Humira 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week ^c Bij patiënten die bij uitgangssituatie gelijktijdig corticosteroïden gebruikten Opmerking: patiënten met ontbrekende waarden in week 52 of die werden gerandomiseerd om een herinductie- of onderhoudsbehandeling te krijgen werden beschouwd als non-responders voor de eindpunten van week 52		

Extra verkennende werkzaamheidseindpunten zijn onder andere klinische respons volgens de Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) (gedefinieerd als een afname in PUCAI ≥ 20

punten ten opzichte van uitgangssituatie) en klinische remissie volgens PUCAI (gedefinieerd als PUCAI < 10) in week 8 en week 52 (tabel 33).

Tabel 33: Resultaten verkennende eindpunten volgens PUCAI

	Week 8	
	Humira^a Maximaal 160 mg in week 0 / placebo in week 1 N = 30	Humira^{b,c} Maximaal 160 mg in week 0 en week 1 N = 47
Klinische remissie volgens PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinische respons volgens PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Week 52	
	Humira^d Maximaal 40 mg eenmaal per twee weken N = 31	Humira^e Maximaal 40 mg eenmaal per week N = 31
Klinische remissie volgens PUCAI bij PMS-responders in week 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinische respons volgens PUCAI bij PMS-responders in week 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Humira 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0, placebo in week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 ^b Humira 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 ^c Exclusief open-label inductiedosering van Humira 2,4 mg/kg (maximaal 160 mg) in week 0 en week 1, en 1,2 mg/kg (maximaal 80 mg) in week 2 ^d Humira 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken ^e Humira 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per week Opmerking 1: beide inductiegroepen kregen 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) in week 4 en week 6 Opmerking 2: patiënten met ontbrekende waarden in week 8 werden geacht het eindpunt niet te hebben bereikt Opmerking 3: patiënten met ontbrekende waarden in week 52 of die werden gerandomiseerd om een herinductie- of onderhoudsbehandeling te krijgen werden beschouwd als non-responders voor de eindpunten van week 52		

Van de met Humira behandelde patiënten die herinductiebehandeling kregen tijdens de onderhoudsperiode, bereikten 2/6 (33%) een klinische respons volgens FMS in week 52.

Kwaliteit van leven

Klinisch belangrijke verbeteringen ten opzichte van de uitgangssituatie zijn waargenomen in de IMPACT III- en WPAI-scores (Work Productivity and Activity Impairment voor verzorgers) bij de groepen die behandeld zijn met Humira.

Klinisch belangrijke toenames (verbetering) ten opzichte van de uitgangssituatie in lengtegroeisnelheid zijn waargenomen in de groepen die werden behandeld met adalimumab. Klinisch belangrijke toenames (verbetering) ten opzichte van de uitgangssituatie in BMI (Body Mass Index) zijn waargenomen bij proefpersonen die de hoge onderhoudsdosering kregen van maximaal 40 mg (0,6 mg/kg) eenmaal per week.

Juvenile uveïtis

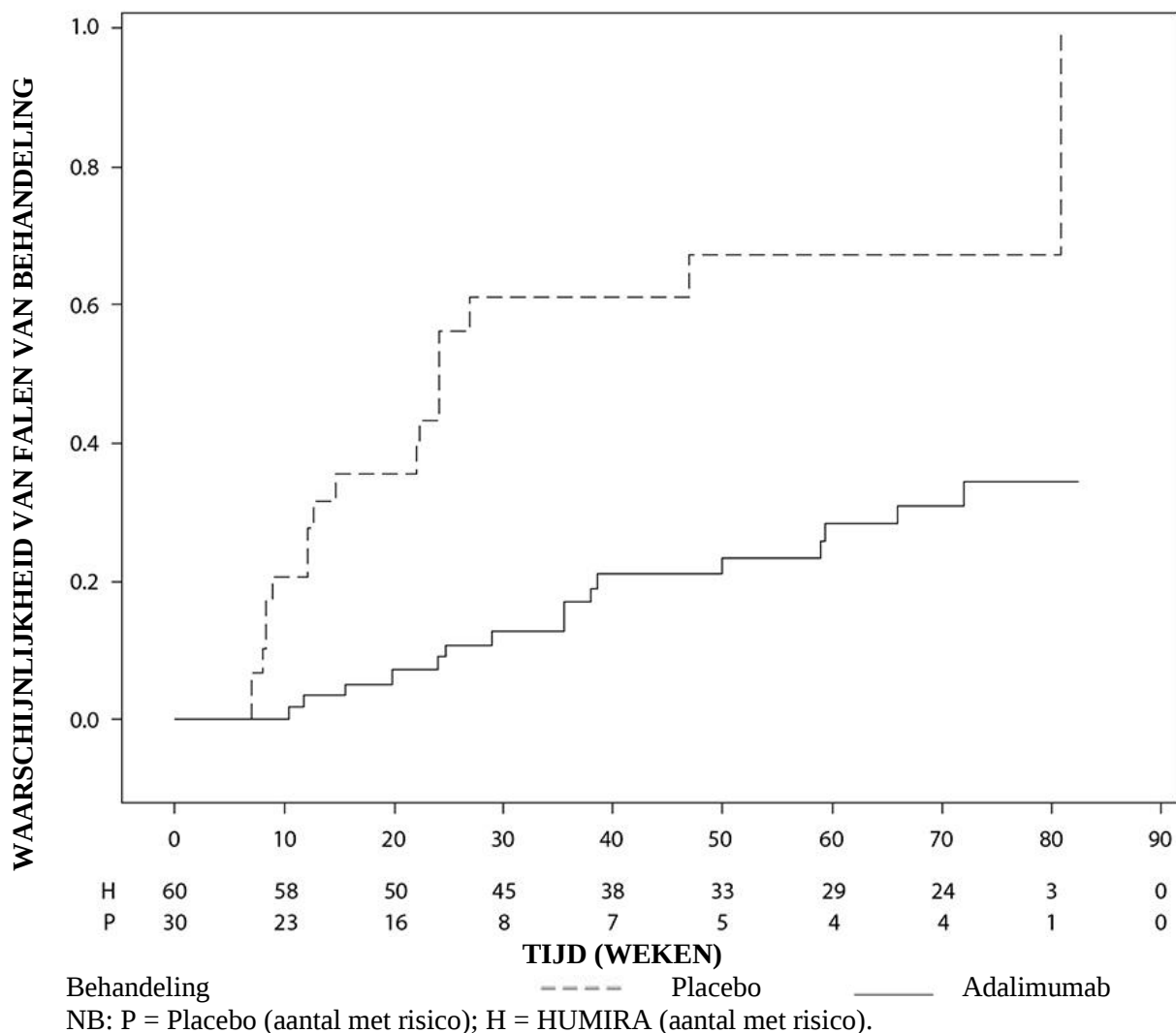
De veiligheid en werkzaamheid van Humira werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij 90 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar met actieve JIA-geassocieerde niet-infectieuze uveïtis anterior die ongevoelig waren voor ten minste 12 weken behandeling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

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

Klinische respons

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

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



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

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

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

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met polyarticulaire juveniele idiopathische artritis (JIA) in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar was de gemiddelde steady-state (waarden gemeten van week 20 tot week 48) dalconcentratie van adalimumab in serum 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) voor adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

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

Na subcutane toediening van 24 mg/m² (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan patiënten met enthesitis-gerelateerde artritis in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar waren de gemiddelde steady-state dalconcentraties (waarden gemeten op week 24) van adalimumab in serum 8,8 ± 6,6 µg/ml bij adalimumab zonder gelijktijdig gebruik van methotrexaat en 11,8 ± 4,3 µg/ml voor gebruik in combinatie met methotrexaat.

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

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

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

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

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

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

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

week 4 waren $15,7 \pm 6,6$ µg/ml voor patiënten ≥ 40 kg (160/80 mg) en $10,6 \pm 6,1$ µg/ml voor patiënten < 40 kg (80/40 mg).

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

Bij patiënten met colitis ulcerosa worden bij de oplaaddosis van 160 mg Humira in week 0 gevolgd door 80 mg Humira in week 2 dalconcentraties van adalimumab in serum bereikt van ongeveer 12 µg/ml gedurende de inductieperiode. Gemiddelde steady-state dalconcentraties van ongeveer 8 µg/ml werden waargenomen bij patiënten met colitis ulcerosa die eenmaal per twee weken een onderhoudsdosering van 40 mg Humira kregen.

Na de subcutane toediening van een op lichaamsgewicht gebaseerde dosering van 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) eenmaal per twee weken aan pediatrie patiënten met colitis ulcerosa was de gemiddelde steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum $5,01 \pm 3,28$ µg/ml in week 52. Bij patiënten die eenmaal per week 0,6 mg/kg (maximaal 40 mg) kregen, was de gemiddelde ($\pm$ SD) steady-state dalconcentratie van adalimumab in serum $15,7 \pm 5,60$ µg/ml in week 52.

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

De blootstelling aan adalimumab bij juveniele uveïtis patiënten werd voorspeld door gebruik te maken van farmacokinetische populatiemodellen en simulatie die was gebaseerd op farmacokinetiek voor andere indicaties bij pediatrie patiënten (juveniele psoriasis, juveniele idiopathische artritis, juveniele ziekte van Crohn en enthesitis-gerelateerde artritis). Er zijn geen klinische blootstellingsgegevens beschikbaar betreffende het gebruik van de oplaaddosis bij kinderen jonger dan 6 jaar. De voorspelde blootstellingen duiden erop dat in de afwezigheid van methotrexaat een oplaaddosis kan leiden tot een initiële toename in de systemische blootstelling.

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

Relatie tussen blootstelling en respons bij pediatrie patiënten

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

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

Eliminatie

Populatie-farmacokinetische analyses met gegevens van meer dan 1.300 RA patiënten gaven een trend te zien in de richting van verhoogde schijnbare klaring van adalimumab bij toenemend lichaamsgewicht. Na correctie voor gewichtsverschillen, leken geslacht en leeftijd een minimaal effect te hebben op de adalimumab-klaring. Er zijn lagere serumconcentraties vrij adalimumab (niet gebonden aan anti-adalimumab antilichamen, AAA) waargenomen bij patiënten met meetbare AAA's.

Lever- of nierinsufficiëntie

Humira is niet onderzocht bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen speciale risico's aan voor mensen, uitgaande van onderzoek van de toxiciteit bij enkele dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering en de genotoxiciteit.

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de toxiciteit voor de embryofetale ontwikkeling/perinatale ontwikkeling bij cynomolgus-aper met 0, 30 en 100 mg/kg (9-17 apen/groep), waarbij geen aanwijzing werd gevonden voor schade aan de foetussen als gevolg van adalimumab. Er werden noch carcinogeniciteitsonderzoeken, noch een standaardbeoordeling van de vruchtbaarheid en de postnatale toxiciteit uitgevoerd met adalimumab, omwille van het ontbreken van gepaste modellen voor een antilichaam met beperkte kruisreactiviteit met knaagdier-TNF en vanwege de vorming van neutraliserende antilichamen bij knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit of voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (type I glas) met een plunjerstopper (bromobutyl rubber) en een naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer) voor eenmalig gebruik.

Verpakkingen van:

- 1 voorgevulde spuit (0,4 ml steriele oplossing) en 1 alcoholdoekje in een blisterverpakking.
- 2 voorgevulde spuiten (0,4 ml steriele oplossing) ieder met 1 alcoholdoekje in een blisterverpakking.
- 4 voorgevulde spuiten (0,4 ml steriele oplossing) ieder met 1 alcoholdoekje in een blisterverpakking.
- 6 voorgevulde spuiten (0,4 ml steriele oplossing) ieder met 1 alcoholdoekje een blisterverpakking.

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen voor eenmalig gebruik door patiënt bevat een voorgevulde spuit. De spuit in de pen is gemaakt van type I glas met een plunjerstopper (bromobutyl rubber) en een naald met naaldbeschermer (thermoplastisch elastomeer).

Verpakkingen van:

- 1 voorgevulde pen (0,4 ml steriele oplossing) met 2 alcoholdoekjes in een blisterverpakking.
- 2 voorgevulde pennen (0,4 ml steriele oplossing), elk met 1 alcoholdoekje in een blisterverpakking.
- 4 voorgevulde pennen (0,4 ml steriele oplossing), elk met 1 alcoholdoekje in een blisterverpakking.
- 6 voorgevulde pennen (0,4 ml steriele oplossing), elk met 1 alcoholdoekje in een blisterverpakking.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Duitsland

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

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

EU/1/03/256/012

EU/1/03/256/013

EU/1/03/256/014

EU/1/03/256/015

Humira 40 mg oplossing voor injectie in voorgevulde pen

EU/1/03/256/016

EU/1/03/256/017
EU/1/03/256/018
EU/1/03/256/019

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 september 2003
Datum van laatste hernieuwing: 8 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2021

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