

Humira®

M R F

AbbVie

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 80 mg
(Tillhandahålls ej) (Klar, genomskinlig lösning)

Immunsuppressiva medel, TNF- α -hämmare

Aktiv substans:

Adalimumab

ATC-kod:

L04AB04

Läkemedel från AbbVie omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Humira® injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 80 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 80 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-23.

Indikationer

Reumatoid artrit

Humira i kombination med metotrexat är indicerat för

- behandling av måttlig till svår, aktiv reumatoid artrit hos vuxna patienter när andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel inklusive metotrexat inte haft tillräcklig effekt.
- behandling av svår, aktiv och progredierande reumatoid artrit hos vuxna som inte tidigare behandlats med metotrexat.

Humira kan ges som monoterapi då metotrexat inte tolereras eller när fortsatt behandling med metotrexat är olämplig.

Humira har visats reducera progressionshastigheten av ledskadan mätt med röntgen, och förbättra den fysiska funktionen, när det används i kombination med metotrexat.

Psoriasis

Humira är indicerat för behandling av måttlig till svår kronisk plackpsoriasis hos vuxna patienter som är aktuella för systemisk behandling.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv hidradenitis suppurativa (acne inversa) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som inte har svarat tillräckligt på konventionell systemisk HS-behandling (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Crohns sjukdom

Humira är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos vuxna patienter som inte svarat trots fullständig och adekvat behandling med kortikosteroider och/eller immunosuppressiv behandling; eller som är intoleranta eller har medicinska kontraindikationer för sådan behandling.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom

Humira är indicerat för behandling av måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom hos pediatrika patienter (från 6 års ålder) som inte har svarat på konventionell terapi inklusive primär nutritionsterapi och en kortikosteroid och/eller en immunomodulerare eller som är intoleranta mot eller har kontraindikationer mot sådan behandling.

Ulcerös kolit

Humira är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna patienter som svarat otillfredsställande på konventionell behandling omfattande kortikosteroider och 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA) eller i fall där sådan behandling inte tolereras eller är kontraindicerad.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Humira är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos pediatrika patienter (från 6 års ålder) som svarat otillfredsställande på konventionell behandling omfattande kortikosteroider och/eller 6-merkaptopurin (6-MP) eller azatioprin (AZA) eller i fall där sådan behandling inte tolereras eller är kontraindicerad.

Uveit

Humira är indicerat för behandling av icke-infektiös intermediär, bakre och panuveit hos vuxna patienter som svarat otillräckligt på kortikosteroider, hos patienter som behöver kortikosteroidsparande behandling eller hos patienter där kortikosteroidbehandling inte är lämpligt.

Pediatrika patienter med uveit

Humira är indicerat för behandling av pediatrik icke-infektiös kronisk främre uveit hos patienter från 2 års ålder som inte svarat tillräckligt eller som inte tolererar konventionell behandling eller där konventionell behandling inte är lämpligt.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Aktiv tuberkulos eller andra allvarliga infektioner såsom sepsis och opportunistiska infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Måttlig till svår hjärtsvikt (NYHA klass III/IV) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Behandling med Humira bör initieras och övervakas av specialist med erfarenhet av diagnos och behandling av tillstånd där Humira är indicerat. Oftalmologer rekommenderas att konsultera en lämplig specialist innan behandling med Humira påbörjas (se avsnitt Varningar och försiktighet). Patienter som behandlas med Humira ska ges ett speciellt patientkort.

Efter noggrann utbildning i injektionsteknik, kan patienterna själva injicera Humira om deras läkare beslutar att det är lämpligt och om de kan få medicinsk uppföljning vid behov.

Under behandling med Humira bör andra behandlingar som ges samtidigt (t.ex. kortikosteroider och/eller immunomodulerande ämnen) optimeras.

Dosering

Reumatoid artrit

Den rekommenderade dosen av Humira för vuxna patienter med reumatoid artrit är 40 mg adalimumab administrerat varannan vecka som en singeldos via subkutan injektion. Behandling med metotrexat ska fortsätta under behandling med Humira.

Behandling med glukokortikoider, salicylater, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel (NSAID) eller analgetika kan fortsätta under behandling med Humira. Angående kombination med andra sjukdomsmodifierande anti-reumatiska läkemedel än metotrexat, se avsnitten Varningar och försiktighet och Farmakodynamik.

Vid monoterapi, kan vissa patienter som får ett minskat svar på Humira 40 mg varannan vecka ha nytta av en ökning i doseringen till 40 mg adalimumab varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att det kliniska svaret vanligtvis uppnås inom 12 veckors behandling.

Fortsatt behandling bör omprövas hos en patient som inte svarat inom denna tidsperiod.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Psoriasis

Den rekommenderade dosen av Humira för vuxna patienter är en startdos på 80 mg administrerat subkutant, följt av 40 mg som ges subkutant varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna finns tillgängliga för underhållsdosen.

Fortsatt behandling efter 16 veckor ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar inom denna tidsperiod.

Patienter som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter 16 veckor med Humira 40 mg varannan vecka kan dra nytta av en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Nyttan och risken med fortsatt behandling med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka ska noggrant övervägas hos en patient som inte svarar tillräckligt på behandlingen efter en ökning av doseringen (se avsnitt Farmakodynamik). Om patienten svarar tillfredställande på behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka kan doseringen därefter minskas till 40 mg varannan vecka.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Hidradenitis suppurativa

Den rekommenderade doseringen av Humira för vuxna patienter med hidradenitis suppurativa (HS) är initialt 160 mg vid dag 1 (givet som två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektion per dag i två dagar i följd), följt av 80 mg två veckor senare på dag 15. Två veckor senare (dag 29) fortsätts behandlingen med 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka. Vid behov kan antibiotika ges fortsatt under behandling med Humira. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Humira.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka återinsättas (se avsnitt Farmakodynamik).

Nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se avsnitt Farmakodynamik).

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Crohns sjukdom

Den rekommenderade induktionsdosen av Humira för vuxna patienter med måttlig till svår, aktiv Crohns sjukdom är 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Om det är nödvändigt med ett snabbare svar på behandlingen kan dosen 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner på en dag eller som en 80 mg injektion per dag i två dagar i följd), följt av 80 mg vecka 2 användas med vetskapen om att risken för biverkningar är högre under induktion.

Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka genom subkutan injektion. Alternativt, om en patient har slutat med Humira och tecken och symtom på sjukdomen

återkommer kan Humira återinsättas. Erfarenhet av återinsättande efter mer än 8 veckor sedan den senaste dosen är begränsad.

Vid underhållsbehandling kan kortikosteroiderna trappas ut i enlighet med kliniska riktlinjer.

Patienter som försämras avseende terapisvar av Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att öka doseringen till 40 mg Humira varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Patienter som inte har svarat på behandlingen vid vecka 4 kan ha fördel av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Fortsatt behandling av en patient som ej svarat på behandling under denna tid, bör tas under noggrant övervägande.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Ulcerös kolit

Den rekommenderade induktionsdoseringen för vuxna patienter med måttlig till svår ulcerös kolit är 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner under en dag eller som en 80 mg injektion per dag under två på varandra följande dagar) och 80 mg vecka 2. Efter induktionsbehandling är den rekommenderade dosen 40 mg varannan vecka i form av subkutan injektion.

Vid underhållsbehandling kan dosen för kortikosteroider minskas enligt gällande kliniska behandlingsriktlinjer.

Vissa patienter som upplever att behandlingssvaret minskar med Humira 40 mg varannan vecka kan ha fördel av att doseringen av Humira ökas till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka.

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligtvis uppnås inom 2-8 veckors behandlingstid. Fortsatt behandling rekommenderas inte för patienter som inte svarat inom denna tid.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Uveit

Den rekommenderade dosen av Humira för vuxna patienter med uveit är en startdos på 80 mg, följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen. Humira 40 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta och/eller förfylld injektionspenna finns tillgängliga för underhållsdosen. Det finns begränsad erfarenhet av att påbörja behandling med Humira som monoterapi. Behandling med Humira kan initieras i kombination med kortikosteroider och/eller med andra icke-biologiska immunomodulerande medel. Samtidig behandling med kortikosteroider kan minskas i enlighet med klinisk praxis, med början två veckor efter påbörjad behandling med Humira.

Det rekommenderas att utvärdera nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling årligen (se avsnitt Farmakodynamik).

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs.

Försämrad njur- och/eller leverfunktion

Humira har inte studerats i dessa patientpopulationer. Ingen dosrekommendation kan göras.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter med plackpsoriasis

Säkerhet och effekt för Humira hos barn i åldern 4-17 år har fastställts för plackpsoriasis. Den rekommenderade dosen av Humira är upp till maximalt 40 mg per dos.

Ungdomar med hidradenitis suppurativa (från 12 års ålder som väger minst 30 kg)

Det finns inga kliniska studier med Humira hos ungdomar med HS. Doseringen av Humira hos dessa patienter har bestämts genom farmakokinetisk modellering och simulering (se avsnitt Farmakokinetik).

Den rekommenderade doseringen av Humira är 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med start vecka 1 genom en subkutan injektion.

Hos ungdomar med ett otillräckligt svar på Humira 40 mg varannan vecka kan en ökning av doseringen till 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka övervägas.

Vid behov kan antibiotika ges fortsatt under behandling med Humira. Det rekommenderas att patienten dagligen använder en topikal antiseptisk lösning på sina HS-lesioner under behandling med Humira.

Fortsatt behandling efter 12 veckor ska noggrant övervägas hos en patient utan förbättring inom denna tidsperiod.

Om behandlingen avbryts kan Humira återinsättas vid behov.

Nytan och risken med fortsatt långtidsbehandling bör utvärderas regelbundet (se data för vuxna i avsnitt Farmakodynamik).

Det finns ingen relevant användning av Humira hos barn yngre än 12 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Den rekommenderade dosen av Humira för patienter med Crohns sjukdom 6-17 år baseras på kroppsvikt (tabell 1). Humira administreras via subkutan injektion.

Tabell 1. Humira dosering för pediatriska patienter med Crohns sjukdom

Kroppsvikt	Induktionsdos	Underhållsdos med start vecka 4
< 40 kg	40 mg vecka 0 och 20 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: 80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2	20 mg varannan vecka
≥ 40 kg	80 mg vecka 0 och 40 mg vecka 2 Om det finns behov av ett snabbare behandlingssvar, kan följande dos användas, med medvetenheten att risken för biverkningar kan vara högre vid användning av den högre induktionsdosen: 160 mg vecka 0 och 80 mg vecka 2	40 mg varannan vecka

Patienter som upplever ett otillräckligt terapisvar kan ha fördel av att höja doseringen till:

- <40 kg: 20 mg varje vecka
- ≥ 40 kg: 40 mg varje vecka eller 80 mg varannan vecka

Fortsatt behandling ska noga övervägas hos patienter som ej svarar efter 12 veckor.

Det finns ingen relevant användning av Humira för barn under 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Den rekommenderade dosen av Humira för patienter 6–17 år med ulcerös kolit baseras på kroppsvikt (tabell 2). Humira administreras via subkutan injektion.

Tabell 2. Humira dosering för pediatrika patienter med ulcerös kolit

Kroppsvikt	Induktionsdos	
------------	---------------	--

		Underhållsdos med start vecka 4*
< 40 kg	• 80 mg vecka 0 (givet som en 80 mg injektion) och • 40 mg vecka 2 (givet som en 40 mg injektion)	• 40 mg varannan vecka
≥ 40 kg	• 160 mg vecka 0 (givet som två 80 mg injektioner under en dag eller en 80 mg injektion per dag under två på varandra följande dagar) och • 80 mg vecka 2 (givet som en 80 mg injektion)	• 80 mg varannan vecka
* Pediatriska patienter som fyller 18 år medan de står på Humira ska fortsätta med sin ordinerade underhållsdos.		

Fortsatt behandling efter 8 veckor bör övervägas noggrant för patienter som inte visar tecken på svar inom denna tidsperiod.

Det finns ingen relevant användning av Humira för barn under 6 år för denna indikation.

Humira kan finnas tillgängligt i olika styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Pediatriska patienter med uveit

Den rekommenderade dosen av Humira för pediatriska patienter med uveit från 2 års ålder baseras på kroppsvikt (tabell 2). Humira administreras via subkutan injektion.

Det saknas erfarenhet av behandling med Humira utan samtidig behandling med metotrexat vid pediatrisk uveit.

Tabell 3. Humira dosering för pediatriska patienter med uveit

Kroppsvikt	Doseringsregim
< 30 kg	20 mg varannan vecka i kombination med metotrexat
≥ 30 kg	40 mg varannan vecka i kombination med metotrexat

När behandling med Humira påbörjas, kan en laddningsdos på 40 mg för patienter < 30 kg eller 80 mg för patienter ≥ 30 kg administreras en vecka före start av underhållsbehandlingen. Inga kliniska data finns tillgängliga för användning av en laddningsdos av Humira hos barn < 6 år (se avsnitt Farmakokinetik).

Det finns ingen relevant användning av Humira hos barn under 2 år för denna indikation.

Det rekommenderas att nyttan och risken med fortsatt långtidsbehandling utvärderas årligen (se avsnitt Farmakodynamik).

Humira kan finnas tillgängligt i andra styrkor och/eller förpackningstyper beroende på det individuella behandlingsbehovet.

Administreringssätt

Humira administreras via subkutan injektion. Kompletta användarinstruktioner finns i bipacksedeln.

Humira finns tillgänglig i andra styrkor och förpackningstyper.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten av biologiska läkemedel ska namnet och tillverkningsnumret på det administrerade läkemedlet tydligt noteras i patientens journal.

Infektioner

Patienter som tar TNF-antagonister är mer mottagliga för allvarliga infektioner. Försämrad lungfunktion kan öka risken för att utveckla infektioner. Patienter måste därför monitoreras noggrant med avseende på infektioner, inklusive tuberkulos, före, under och efter behandling med Humira. Eftersom eliminering av adalimumab kan ta upp till fyra månader, ska monitorering fortsätta under denna period.

Behandling med Humira bör inte påbörjas hos patienter med pågående infektioner, inklusive kroniska eller lokaliserade infektioner tills infektionerna är under kontroll. Hos patienter som har exponerats för tuberkulos och patienter som har rest i områden med hög risk för tuberkulos och endemiska mykoser såsom histoplasmos, koccidioidomykos, eller blastomykos, ska risk och nytta med Humirabehandling övervägas före behandlingen påbörjas (se *Andra opportunistiska infektioner*).

Patienter som utvecklar en ny infektion under tiden för behandling med Humira ska monitoreras noga och genomgå en fullständig diagnostisk utvärdering. Behandling med Humira ska avbrytas om en patient utvecklar en ny allvarlig infektion eller sepsis och lämplig antimikrobiell eller antimykotisk behandling ska påbörjas, tills infektionerna är under kontroll. Läkare bör iaktta försiktighet när Humira övervägs att användas till patienter som tidigare haft återkommande infektioner, eller som har bakomliggande tillstånd som kan göra patienterna mer infektionskänsliga, inklusive samtidig användning av immunosuppressiva läkemedel.

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner, inklusive sepsis, pga. bakteriell, mykobakteriell, invasiva svamp-, parasit-, virus- eller andra opportunistiska infektioner såsom listerios, legionella och pneumocystis har rapporterats hos patienter som får Humira.

Andra allvarliga infektioner som har setts i kliniska prövningar inkluderar pneumoni, pyelonefrit, septisk artrit och septicemi. Sjukhusinläggning eller dödlig utgång associerad med infektioner har rapporterats.

Tuberkulos

Tuberkulos inklusive reaktivering och nyinsjuknande i tuberkulos, har rapporterats hos patienter som tar Humira. Rapporterna inkluderade fall av pulmonell och extrapulmonell (dvs. disseminerad) tuberkulos.

Före behandlingsstart med Humira måste alla patienter utvärderas för både aktiv och inaktiv ("latent") tuberkulosinfektion. Denna utvärdering ska inkludera en detaljerad klinisk utvärdering av patienthistorik av tuberkulos eller möjliga tidigare exponering för människor med aktiv tuberkulos och tidigare och/eller pågående immunosuppressiv behandling. Lämpliga screeningtest (dvs. tuberkulintest och lungröntgen) ska utföras på alla patienter (lokala rekommendationer kan förekomma). Det rekommenderas att utförandet och resultatet av dessa tester noteras på patientkortet. Förskrivare påminns om risken för falska negativa tuberkulintestresultat, speciellt hos patienter med allvarlig sjukdom eller som är immunosupprimerade.

Om aktiv tuberkulos är diagnostiserad så får ej behandling med Humira påbörjas (se avsnitt Kontraindikationer).

I alla situationer som beskrivs nedan ska risk-nytta balansen av behandling noga övervägas.

Om latent tuberkulos misstänks ska en läkare konsulteras, som har erfarenhet av tuberkulosbehandling.

Om latent tuberkulos diagnosticeras, måste lämplig behandling med anti-tuberkulosprofylax startas, innan Humirabehandling påbörjas, och i enlighet med gällande lokala riktlinjer.

Användning av anti-tuberkulosprofylax ska också övervägas före behandlingsstart med Humira hos patienter med flera eller signifikanta riskfaktorer för tuberkulos trots negativ tuberkulintest och hos patienter med en tidigare historia av latent eller aktiv tuberkulos hos de patienter där en adekvat behandling ej kan bekräftas.

Trots profylaxbehandling av tuberkulos så har fall av reaktiverad tuberkulos setts hos patienter som behandlas med Humira. Några patienter som behandlats framgångsrikt för aktiv tuberkulos har insjuknat i tuberkulos igen under behandling med Humira.

Patienter ska uppmanas att söka läkarhjälp vid tecken/symtom som kan tyda på en tuberkulosinfektion (t.ex. ihållande hosta, viktnedgång, lätt feber, hågöshet) inträffar under eller efter behandling med Humira.

Andra opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner, inklusive invasiv svampinfektion har setts hos patienter som får Humira. Dessa infektioner har inte konsekvent blivit synliggjorda hos patienter som tar TNF-antagonister och detta resulterade i förseningar i lämplig behandling, som ibland resulterat i dödlig utgång.

Hos patienter som utvecklar tecken och symtom såsom feber, sjukdomskänsla, viktnedgång, svettning, hosta, dyspné och/eller lunginfiltrat eller annan allvarlig systemisk sjukdom med eller utan samtidig chock ska en invasiv svampinfektion misstänkas och Humirabehandling ska snabbt avslutas. Diagnos och administrering av empirisk svampbehandling hos dessa patienter bör ske i samråd med en läkare med specialistkunskap om patienter med invasiva svampinfektioner.

Hepatit B reaktivering

Reaktivering av hepatit B har inträffat hos patienter som är kroniska bärare av detta virus (d.v.s. ytantigen positiva) och som har fått TNF-antagonister inklusive Humira. Vissa fall har haft dödlig utgång. Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med Humira startas. För patienter som testas positiva för hepatit B infektion, rekommenderas en konsultation med en läkare med erfarenhet av att behandla hepatit B.

Bärare av HBV som behöver behandling med Humira ska noga övervakas för tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och åtskilliga månader efter att behandling har avslutats. Data saknas avseende behandling av patienter som är bärare av HBV med anti-viral behandling tillsammans med TNF-antagonist, för att förebygga HBV-reaktivering. Hos patienter som utvecklar HBV-reaktivering, ska behandling med Humira avbrytas och effektiv antiviral behandling och lämplig ytterligare behandling påbörjas.

Neurologiska händelser

Humira och andra TNF-antagonister har i sällsynta fall associerats med nytt skov eller exacerbation av kliniska symtom och/eller radiografiska tecken på demyeliniserande sjukdom i centrala nervsystemet, inklusive multipel skleros och optisk neurit samt perifer demyeliniserande sjukdom, inklusive Guillain-Barré syndrom. Förskrivare ska vara försiktiga när användning av Humira övervägs till patienter med existerande eller nyligen debuterade symtom som överensstämmer med en diagnos på centrala eller perifera demyeliniserande tillstånd; att avbryta behandling med Humira ska övervägas om något av dessa tillstånd utvecklas. Det finns ett känt samband mellan intermediär uveit och centrala demyeliniserande tillstånd. En neurologisk utvärdering ska göras hos patienter med icke-infektiös intermediär uveit innan Humira-behandling startas och regelbundet under behandlingen för att utvärdera underliggande eller påbörjade centrala demyeliniserande tillstånd.

Allergiska reaktioner

Allvarliga allergiska reaktioner associerade med Humira var sällsynta i kliniska studier. Icke-allvarliga allergiska reaktioner relaterade till Humira var mindre vanliga i de kliniska studierna. Rapporter om allvarliga allergiska reaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats efter Humira-administrering. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion skulle inträffa ska administreringen av Humira avbrytas omedelbart och lämpliga behandlingsåtgärder insättas.

Immunosuppression

I en studie på 64 patienter med reumatoid artrit som behandlades med Humira, fann man inga tecken på försämrad fördröjd hypersensitivitet, sänkning av immunoglobulinnivåerna eller förändringar i antalet effektor T-, B-, NK-celler, monocyter/makrofager och neutrofiler.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Fler fall av maligniteter, inklusive lymfom har observerats bland patienter som får TNF-antagonister i jämförelse med kontrollpatienter, i den kontrollerade delen av kliniska prövningar med TNF-antagonister. Denna händelse är dock sällsynt. Efter marknadsföring har leukemifall rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonist. Det finns en ökad bakgrundsrisk för lymfom och leukemi hos i reumatoid artrit patienter med långvarig, hög aktiv, inflammatorisk sjukdom, vilket komplicerar riskberäkningen. Med nuvarande kunskap kan man inte utesluta en möjlig risk för utveckling av lymfom, leukemi och andra maligna sjukdomar hos patienter som behandlas med en TNF-antagonist.

Maligniteter, vissa med dödlig utgång, har rapporterats bland barn, ungdomar och unga vuxna (upp till 22 års ålder) som behandlats med TNF-antagonister (behandlingsstart < 18 års ålder), inklusive adalimumab efter marknadsföring. Ungefär hälften av fallen var lymfom. De andra fallen representerade en mängd olika maligniteter och inkluderade sällsynta maligniteter vanligtvis associerade med immunosuppression. En risk för utvecklande av maligniteter hos barn och ungdomar behandlade med TNF-antagonister kan inte uteslutas.

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring identifierats hos patienter som behandlas med adalimumab. Denna sällsynta form av T-cellslymfom har ett mycket aggressivt förlopp och är vanligtvis dödlig. Vissa av dessa hepatospleniska T-cellslymfom med Humira har inträffat hos unga vuxna patienter som samtidigt behandlats med azatioprin eller 6-merkaptopurin för inflammatorisk tarmsjukdom. De potentiella riskerna med kombination av azatioprin eller merkaptopurin tillsammans med Humira ska noga övervägas. En risk för utvecklande av hepatospleniskt T-cellslymfom hos patienter som behandlas med Humira kan inte uteslutas (se avsnitt Biverkningar).

Inga studier har gjorts som inkluderar patienter med en historik av malignitet eller hos de som fortsätter med behandling efter utvecklande av malignitet. Således ska ytterligare försiktighet iaktas då man överväger Humira-behandling av dessa patienter (se avsnitt Biverkningar).

Alla patienter och speciellt de patienter som har behandlats med betydande mängd immunosuppressiv behandling eller psoriasispatienter som behandlats med PUVA ska undersökas för förekomsten av icke-melanom hudcancer före och under behandling med Humira. Melanom och Merkel-cellscarcinom har också rapporterats hos patienter som behandlats med TNF-antagonister inklusive adalimumab (se avsnitt Biverkningar).

I en utvärderande klinisk studie som undersökte användningen av en annan TNF-antagonist, infliximab, hos patienter med måttlig till allvarlig kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), rapporterades fler maligniteter, mestadels i lungan eller huvudet och halsen, hos de infliximab-behandlade patienterna än hos kontrollpatienterna. Alla patienterna hade en historik av storrökning. Användning av någon TNF-antagonist hos KOL-patienter ska därför ske med försiktighet, liksom användning hos patienter som beroende på storrökning har en ökad risk för malignitet.

Med tillgängliga data är det inte känt om behandling med adalimumab påverkar risken för att utveckla dysplasi eller koloncancer. Alla patienter med ulcerös kolit vilka löper ökad risk för dysplasi eller koloncarcinom (t.ex. patienter med långvarig ulcerös kolit eller primär skleroserande kolangit) eller som har dysplasi eller koloncarcinom i anamnesen bör undersökas regelbundet med avseende på dysplasi innan behandling och under hela sjukdomsförloppet. Denna undersökning bör omfatta koloskopi och biopsier enligt lokala rekommendationer.

Hematologiska reaktioner

Sällsynta fall av pancytopeni som inkluderar aplastisk anemi har rapporterats för TNF-antagonister. Hematologiska biverkningar, kliniskt signifikant cytopeni (till exempel trombocytopeni, leukopeni) inkluderad, har rapporterats för Humira. Samtliga patienter ska uppmanas att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar tecken och symtom som indikerar blod dyskrasi (ex. långvarig feber, blåmärke, blödning, blekhet) under pågående behandling med Humira. Behandlingsuppehåll med Humira ska övervägas hos patienter med konstaterad signifikant hematologisk avvikelse.

Vaccinationer

Liknande antikroppssvar på standard 23-valent pneumokockvaccination och trivalent influensavirus-vaccination sågs i en studie hos 226 vuxna med reumatoid artrit som behandlades med adalimumab eller placebo. Ingen data finns tillgänglig på den sekundära spridningen av infektion av levande vaccin hos patienter som behandlas med Humira.

Det rekommenderas att pediatrika patienter, om möjligt, vaccineras enligt gällande riktlinjer för allmän vaccination före behandling med Humira påbörjas.

Patienter på Humira kan få vaccinationer samtidigt, förutom med levande vacciner. För spädbarn som exponerats för adalimumab under graviditeten rekommenderas ej administrering av levande vaccin (t.ex. BCG vaccin) förrän 5 månader efter moderns sista adalimumabinjektion under graviditeten.

Kronisk hjärtsvikt

I en klinisk prövning med en annan TNF antagonist har försämrad kronisk hjärtsvikt och ökad mortalitet beroende på kronisk hjärtsvikt observerats. Även fall med försämring av kronisk hjärtsvikt har rapporterats hos patienter som använder Humira. Humira ska användas med försiktighet hos patienter med mild hjärtsvikt (NYHA klass I/II). Humira är kontraindicerat vid måttlig eller svår hjärtsvikt (se avsnitt Kontraindikationer). Behandling med Humira ska avbrytas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrar symtomen på kronisk hjärtsvikt.

Autoimmuna processer

Behandling med Humira kan resultera i bildning av autoimmuna antikroppar. Långtidseffekten av Humirabehandling för utvecklande av autoimmuna sjukdomar är okänd. Om en patient utvecklar symtom som påminner om lupusliknande syndrom efter behandling med Humira och är positiv för antikroppar mot dubbelsträngat DNA, ska ytterligare behandling med Humira inte ges (se avsnitt Biverkningar).

Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister

I kliniska studier sågs vid samtidig användning av anakinra och en annan TNF-antagonist, etanercept, allvarliga infektioner utan att man såg ökad klinisk fördel jämfört med etanercept ensamt. På grund av biverkningsbilden som sågs vid kombinationen av etanercept med anakinraterapi, skulle kombination med anakinra och andra TNF-antagonister också kunna ge liknande toxiciteter. Därför är kombinationen av adalimumab och anakinra inte att rekommendera (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig administrering av adalimumab med andra biologiska DMARDs (ex. anakinra och abatecept) eller andra TNF-antagonister rekommenderas inte baserat på den möjliga ökade risken för infektioner, inklusive allvarliga infektioner och andra potentiella farmakologiska interaktioner (se avsnitt Interaktioner).

Kirurgi

Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet vid kirurgiska ingrepp på patienter behandlade med Humira. Adalimumabs långa halveringstid ska tas i beaktande om ett kirurgiskt ingrepp planeras. En patient som fordrar kirurgi under pågående Humira-behandling bör övervakas noggrant för infektioner och lämpliga åtgärder ska vidtas. Det finns begränsad erfarenhet gällande säkerhet bland patienter som genomgår proteskirurgi under pågående Humira-behandling.

Tunntarmsobstruktioner

Uteblivet svar på behandling för Crohns sjukdom kan indikera en fixerad fibrotisk striktur som kan behöva opereras. Tillgänglig data tyder på att Humira inte förvärrar eller orsakar strikturer.

Äldre

Frekvensen av allvarliga infektioner var högre hos de Humira-behandlade patienterna över 65 år (3,7%) än hos de under 65 år (1,5%). Vissa av dessa hade dödlig utgång. Särskild uppmärksamhet krävs avseende risken för infektion vid behandling av äldre.

Pediatrisk population

Se vaccinationer ovan.

Interaktioner

Humira har studerats hos reumatoid artrit, polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och psoriasisartrit patienter som tar Humira som monoterapi och de som samtidigt tar metotrexat. Bildningen av antikroppar var lägre när Humira gavs tillsammans med metotrexat i jämförelse med användning i monoterapi. Administrering av Humira utan metotrexat resulterade i ökad bildning av antikroppar, ökad clearance och minskad effekt av adalimumab (se avsnitt Farmakodynamik).

Kombinationen av Humira och anakinra rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet "Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister").

Kombinationen av Humira och abatacept rekommenderas inte (se avsnitt Varningar och försiktighet "Samtidig administrering av biologiska DMARDs eller TNF-antagonister").

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda adekvat preventivmetod för att undvika graviditet och fortsätta använda detta i minst fem månader efter den sista behandlingen med Humira.

Graviditet

Prospektivt insamlad data från ett stort antal (cirka 2100) graviditeter med exponering för adalimumab som resulterat i levande födsel med känt utfall, inklusive mer än 1500 fall med exponering under första trimestern, tyder inte på en ökning i antalet nyfödda barn med missbildning.

I ett prospektivt kohortregister registrerades 257 kvinnor med reumatoid artrit (RA) eller Crohns sjukdom (CD) som behandlats med adalimumab under första trimestern som minst och 120 kvinnor med RA eller CD som inte behandlats med adalimumab. Det primära effektmåttet var födelseprevalensen av grav fosterskada. Andelen graviditeter som slutade med minst en levande födsel med grav fosterskada var 6/69 (8,7%) hos adalimumab-behandlade kvinnor med RA och 5/74 (6,8%) hos obehandlade kvinnor med RA (ojusterad oddsratio (OR) 1,31, 95% KI 0,38-4,52) och 16/152 (10,5%) hos adalimumab-behandlade kvinnor med CD och 3/32 (9,4%) hos obehandlade kvinnor med CD (ojusterad OR 1,14, 95% KI 0,31-4,16). Justerad OR (justerad för skillnader vid baslinjen) var 1,10 (95% KI 0,45-2,74) för RA och CD tillsammans. Det fanns

inga tydliga skillnader mellan adalimumab-behandlade och obehandlade kvinnor i de sekundära effektmått - spontana aborter, mindre fosterskador, prematur födsel, födelsestorlek och allvarliga eller opportunistiska infektioner och inga dödfödselar eller maligniteter rapporterades. Tolkningen av data kan påverkas av metodologiska begränsningar av studien, inklusive liten gruppstorlek och icke-randomiserad design.

I en utvecklingstoxicitetsstudie utförd på apor, fanns det ingen indikation på maternal toxicitet, embryotoxicitet eller teratogenicitet. Prekliniska data på effekter på postnatal toxicitet av adalimumab finns inte (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Beroende på sin hämning av TNF α , kan adalimumab som administreras under graviditet påverka normalt immunsvaret hos den nyfödda. Adalimumab ska endast användas under graviditet om det finns ett uttalat behov.

Adalimumab kan överföras via placenta till serum hos nyfödda barn som är födda av kvinnor som behandlats med adalimumab under graviditet. Som en följd kan dessa nyfödda barn ha en ökad risk för infektion. Administrering av levande vaccin (t.ex. BCG vaccin) till nyfödda som har exponerats för adalimumab i livmodern rekommenderas inte i 5 månader efter moderns sista adalimumab-injektion under sin graviditet.

Amning

Begränsad information från den publicerade litteraturen visar att adalimumab utsöndras i bröstmjölken i mycket låga koncentrationer. Koncentrationerna av adalimumab i bröstmjölken var 0,1% till 1% av moderns serumnivå. Oralt intag av immunoglobulin G proteiner genomgår intestinal proteolys och har låg biotillgänglighet. Inga effekter förväntas på det ammande nyfödda barnet. Följaktligen kan Humira användas under amning.

Fertilitet

Preklinisk data på fertilitetseffekter av adalimumab finns ej tillgängliga.

Trafik

Humira kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel och försämrad syn kan inträffa vid administrering av Humira (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Humira studerades hos 9506 patienter i pivotala kontrollerade och öppna studier i upp till 60 månader eller längre. Dessa studier innefattade såväl reumatoid artrit-patienter med kort- och långvarig sjukdomshistoria, juvenil idiopatisk artrit-patienter (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit) som patienter med axial spondylartrit (ankyloserande spondylit och axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS), psoriasisartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit, psoriasis, hidradenitis suppurativa och uveit. Pivotala kontrollerade studier innefattade 6089 patienter som behandlats med Humira och 3801 patienter som erhållit placebo eller aktiv jämförande substans under den kontrollerade studieperioden.

Proportionen av patienter som på grund av biverkningar avbröt behandling under den dubbelblinda, kontrollerade delen av pivotala studier var 5,9% för patienter som fick Humira och 5,4% för kontrollbehandlade patienter.

De mest rapporterade biverkningarna är infektioner (såsom nasofaryngit, övre luftvägsinfektioner och sinusit), reaktioner på injektionsstället (erytem, klåda, blödning, smärta eller svullnad), huvudvärk och muskuloskeletal smärta.

Allvarliga biverkningar har rapporterats för Humira. TNF-antagonister såsom Humira påverkar immunsystemet och dess användning i kroppens försvar mot infektion och cancer. Dödliga och livshotande infektioner (inklusive sepsis, opportunistiska infektioner och Tbc), HBV-reakivering och olika maligniteter (inklusive leukemi, lymfom och HSTCL) har också rapporterats vid användning av Humira.

Allvarliga hematologiska, neurologiska och autoimmuna reaktioner har också rapporterats. Dessa inkluderar sällsynta rapporter av pancytopeni, aplastisk anemi, central och perifer demyeliniserande händelser och rapporter av lupus, lupus-relaterade tillstånd och Stevens-Johnson syndrom.

Pediatrisk population

Generellt sett var biverkningarna som sågs hos pediatriska patienter liknande de som sågs hos vuxna patienter både i frekvens och sort.

Lista över biverkningar i tabellform

Följande lista med biverkningar är baserad på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenheter efter marknadsföring och visas i tabell 4 nedan, uppdelade i organklasser och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$ till $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Den högsta frekvensen som setts inom de olika indikationerna har inkluderats. En asterisk (*) syns i kolumnen för organklass om ytterligare information finns att hitta någon annanstans i avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Biverkningar.

Tabell 4 Biverkningar		
Organklass	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer*	Mycket vanliga	Luftvägsinfektioner (inklusive nedre och övre luftvägsinfektion, pneumoni, sinusit, faryngit, nasofaryngit och herpesviruspneumoni)
	Vanliga	Systemiska infektioner (inklusive sepsis, candida och influensa), intestinala infektioner (inklusive viral gastroenterit), hud och mjukdelsinfektion (inklusive paronyki, cellulit, impetigo, nekrotiserande fasciit och herpes zoster), öroninfektioner, orala infektioner (inklusive herpes simplex, oral herpes och tandinfektioner), infektioner

Tabell 4 Biverkningar		
Organklass	Frekvens	Biverkningar
		r i reproduktionsorganen (inklusive vulvovaginal mykotisk infektion), urinvägsinfektioner (inklusive pyelonefrit), svampinfektioner, ledinfektioner
	Mindre vanliga	Neurologiska infektioner (inklusive viral meningit), opportunistiska infektioner och tuberkulos (inklusive koccidioidomykos, histoplasmos och mykobakterium avium komplex infektion), bakterieinfektion, ögoninfektion, divertikulit ¹⁾
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)*	Vanliga	Hudcancer exklusive melanom (inklusive basalcellcarcinom och skivepitelcancer), benign neoplasm
	Mindre vanliga	Lymfom**, solid organneoplasm (inklusive bröstcancer, lungneoplasm och tyroidea neoplasm), melanom**
	Sällsynt	Leukemi ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Hepatospleniskt T-cell lymfom ¹⁾ Merkel-cellscarcinom (neuroendokrin carcinom i huden) ¹⁾ , Kaposi sarkom
Blodet och lymfsystemet*	Mycket vanliga	Leukopeni (inklusive neutropeni och agranulocytos), anemi
	Vanliga	Leukocytos, trombocytopeni
	Mindre vanliga	Idiopatisk trombocytopen purpura
	Sällsynta	Pancytopeni
Immunsystemet*	Vanliga	Hypersensitivitet, allergier (inklusive säsongallergi)
	Mindre vanliga	Sarkoidos ¹⁾ , Vaskulit
	Sällsynta	Anafylaxi ¹⁾
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Förhöjda lipider
	Vanliga	Hypokalemi, förhöjda urinsyror, avvikande natrium i blod, hypokalemi, hyperglykemi, hypofosfatemi, dehydrering
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar (inklusive depression), ångest, sömnlöshet
	Mycket vanliga	Huvudvärk

Tabell 4 Biverkningar		
Organklass	Frekvens	Biverkningar
Centrala och perifera nervsystemet*	Vanliga	Parestesi (inklusive hypoastesi), migrän, nervrotskompression
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär olycka ¹⁾ , tremor, neuropati
	Sällsynta	Multipel skleros, demyeliniserande sjukdomar (t.ex. optisk neurit, Guillain-Barré syndrom) ¹⁾
Ögon	Vanliga	Synnedläggande, konjunktivit, blefarit, ögonsvullnad
	Mindre vanliga	Diplopi
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dövhet, tinnitus
Hjärtat*	Vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt ¹⁾ , arytmier, kronisk hjärtsvikt
	Sällsynta	Hjärtstillestånd
Blodkärl	Vanliga	Hypertension, rodnad, hematom
	Mindre vanliga	Aortaaneurysm, vaskulär artäröcklusion, tromboflebit
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum*	Vanliga	Astma, dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Pulmonell emboli ¹⁾ , interstitiell lungsjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom, pneumoni, pleural effusion ¹⁾
	Sällsynta	Pulmonell fibros ¹⁾
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta, illamående och kräkning
	Vanliga	Gastrointestinal blödning, dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom, Sicca syndrom
	Mindre vanliga	Pankreatit, dysfagi, ansiktssvullnad
	Sällsynta	Intestinal perforation ¹⁾
Lever och gallvägar*	Mycket vanliga	Förhöjda leverenzymerna
	Mindre vanliga	Kolecystit och koleliti, leversteatos, förhöjt bilirubin
	Sällsynta	Hepatit, reaktivering av hepatit B ¹⁾ , autoimmun hepatit ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Leverstork ¹⁾
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hudutslag (inklusive exfoliativa hudutslag)
	Vanliga	

Tabell 4 Biverkningar		
Organklass	Frekvens	Biverkningar
		Nytt utbrott av eller förvärrande av psoriasis (inklusive palmopplantar pustular psoriasis) ¹⁾ , urtikaria, blåmärken (inklusive purpura), dermatit (inklusive eksem), sköra naglar, hyperhidros, alopeci ¹⁾ , pruritus
	Mindre vanliga	Nattsvettningar, ärr
	Sällsynta	Erytema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson syndrom ¹⁾ , angioödem ¹⁾ , kutan vaskulit ¹⁾ , lichenoida hudreaktioner ¹⁾
	Ingen känd frekvens	Förvärrande av dermatomyosit symtom ¹⁾
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
	Vanliga	Muskelspasmer (inklusive förhöjt blodkreatininfosfokinas)
	Mindre vanliga	Rabdomyolys, Systemisk lupus erytematos
	Sällsynta	Lupus-liknande syndrom
Njurar och urinvägar	Vanliga	Försämrad njurfunktion, hematuri
	Mindre vanliga	Nokturi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erekttil dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*	Mycket vanliga	Reaktion vid injektionsstället (inklusive erytem vid injektionsstället)
	Vanliga	Bröstsmärta, ödem, feber ¹⁾
	Mindre vanliga	Inflammation
Undersökningar*	Vanliga	Koagulations och blödningsstörningar (inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid), Positivt autoantikroppstest (inklusive dubbelsträngad DNA), förhöjt blodlaktatdehydrogenas
	Ingen känd frekvens	Viktökning ²⁾
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vanliga	Försämrad läkning

* Ytterligare information kan hittas i avsnitt Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Biverkningar

** Inklusive öppna förlängningsstudier

¹⁾ Inklusive spontanrapporterad data

²⁾ Medelförändringen av kroppsvikten från baslinjen för adalimumab varierade mellan 0,3 kg och 1,0 kg för alla indikationer för vuxna jämfört med (minus) -0,4 kg till 0,4 kg för placebo under en behandlingsperiod på 4–6 månader. Viktökning på 5–6 kg har även observerats i långvariga förlängningsstudier med en medelegeringstid på ca 1–2 år utan kontrollgrupp, i synnerhet hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit. Mekanismen bakom denna effekt är oklar men kan vara associerad med adalimumabs antiinflammatoriska effekt.

Hidradenitis suppurativa

Säkerhetsprofilen för patienter med HS som behandlats med Humira varje vecka var i enlighet med den redan kända säkerhetsprofilen för Humira.

Uveit

Säkerhetsprofilen för patienter med uveit som behandlats med Humira varannan vecka var i enlighet med den redan kända säkerhetsprofilen för Humira.

Förklaring av utvalda biverkningar

Reaktioner på injektionsstället

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn utvecklade 12,9% av patienterna som behandlades med Humira, reaktioner på injektionsstället (erytem och/eller klåda, blödning, smärta eller svullnad), jämfört med 7,2% av patienterna som fick placebo eller aktiv jämförande substans. Reaktioner på injektionsstället ledde generellt sett inte till att behandlingen med läkemedlet avbröts.

Infektioner

I de pivotala kontrollerade studierna hos vuxna och barn uppgick infektionsnivån till 1,51 per patientår hos Humira-behandlade patienter och 1,46 per patientår hos patienter behandlade med placebo- eller aktiv kontroll. Infektionerna bestod huvudsakligen i nasofaryngit, övre luftvägsinfektion och bihåleinflammation. Flertalet patienter fortsatte med Humira efter utläkt infektion.

Incidensen av allvarliga infektioner uppgick till 0,04 per patientår hos Humira-behandlade patienter och 0,03 per patientår hos patienter behandlade med placebo eller aktiv kontroll.

I kontrollerade och öppna studier hos vuxna och barn med Humira har allvarliga infektioner (inklusive dödliga infektioner, dock sällan förekommande) rapporterats. Dessa rapporter innefattar fall av tuberkulos (inklusive miliär och extrapulmonella lokaliseringar) och invasiva opportunistiska infektioner (t e x disseminerad och extrapulmonell histoplasmos, blastomykos, koccidioidomykos, pneumocystit, candidias-, aspergillo- och listerios-infektion). De flesta fallen av tuberkulos inträffade inom de första åtta månaderna efter behandlingsstart och kan tänkas återspegla återfall av latent sjukdom.

Maligniteter och lymfoproliferativa störningar

Inga maligniteter observerades hos 249 pediatrika patienter med en exponeringstid av 655,6 patientår i Humira-studier hos patienter med juvenil idiopatisk artrit (polyartikulär juvenil idiopatisk artrit och entesitrelaterad artrit). Dessutom observerades inga maligniteter hos 192 pediatrika patienter med en exponering av 498,1 patientår under Humira studier på pediatrika patienter med Crohns sjukdom. Inga maligniteter observerades hos 77 pediatrika patienter med en exponeringstid av 80,0 patientår i

Humira-studier hos pediatrika patienter med kronisk plackpsoriasis. Inga maligniteter observerades hos 93 pediatrika patienter med en exponeringstid av 65,3 patientår i en Humira-studie hos pediatrika patienter med ulcerös kolit. Inga maligniteter observerades hos 60 pediatrika patienter med en exponeringstid av 58,4 patientår i en Humira-studie på pediatrika patienter med uveit.

Under de kontrollerade delarna av de pivotala Humira-studierna hos vuxna som var minst 12 veckor långa hos patienter med måttlig till allvarligt aktiv reumatoid artrit, ankyloserande spondylit, axial spondylartrit utan radiografiska tecken på AS, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och uveit sågs andra maligniteter än lymfom och icke-melanom hudcancer till en frekvens (95% konfidensintervall) av 6,8 (4,4; 10,5) per 1000 patientår hos 5291 Humira-behandlade patienter, jämfört med frekvensen 6,3 (3,4; 11,8) per 1000 patientår hos 3444 kontrollpatienter (medianlängd för behandling var 4,0 månader för Humira och 3,8 månader för kontrollbehandlade patienter). Frekvensen (95% konfidensintervall) av icke-melanom hudcancer var 8,8 (6,0; 13,0) per 1000 patientår hos Humira-behandlade patienter och 3,2 (1,3; 7,6) per 1000 patientår hos kontrollpatienterna. Av dessa hudcancertyper förekom skivepitelcarcinom med frekvensen (95 % konfidensintervall) av 2,7 (1,4; 5,4) per 1000 patientår hos Humira-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 patientår hos kontrollpatienter. Frekvensen (95 % konfidensintervall) av lymfom var 0,7 (0,2; 2,7) per 1000 patientår hos Humira-behandlade patienter och 0,6 (0,1; 4,5) per 1000 patientår hos kontrollpatienter.

Vid kombination av den kontrollerade delen av dessa studier och pågående och avslutade öppna förlängningsstudier, med en medianlängd av ungefär 3,3 år och som inkluderar 6427 patienter och mer än 26439 patientår av behandling, så var malignitetsfrekvensen, andra än lymfom och icke-melanom hudcancer, ungefär 8,5 per 1000 patientår. Den observerade frekvensen av icke-melanom hudcancer är ungefär 9,6 per 1000 patientår, och den observerade frekvensen för lymfom är ungefär 1,3 per 1000 patientår.

Efter marknadsföring, från januari 2003 till december 2010 och i huvudsak hos patienter med reumatoid artrit, är frekvensen av rapporterade maligniteter ungefär 2,7 per 1000 patient behandlingsår. Den rapporterade frekvensen för icke-melanom hudcancer och lymfom är ungefär 0,2 respektive 0,3 per 1000 patient behandlingsår (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sällsynta fall av hepatospleniskt T-cellslymfom har efter marknadsföring rapporterats hos patienter som behandlas med adalimumab (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Autoantikroppar

Vid flera tillfällen undersöktes patienternas serum i reumatoid artrit studierna I-V för att se om autoantikroppar kunde påvisas. Av de patienter hos vilka man i de studierna inte kunde påvisa autoantikroppar initialt, utvecklade 11,9% av patienterna som behandlades med Humira och 8,1% av patienterna som fick placebo och aktiv kontroll, positiva titrar av autoantikroppar efter 24 veckor. Två av de 3441 patienter som behandlades med Humira i alla reumatoid artrit och psoriasisartrit studierna utvecklade kliniska tecken på nydebuterat lupusliknande syndrom. Patienterna förbättrades efter att behandlingen avbrutits. Inga patienter utvecklade lupusnefrit eller fick symptom från CNS.

Lever och gallvägar

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med reumatoid artrit och psoriasisartrit med en kontrollperiod mellan 4 till 104 veckor så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times$ ULN hos 3,7% av Humira-behandlade patienter och 1,6% av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 4 till 17 år och entesitrelaterad artrit som var 6 till 17 år, uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 6,1% av Humira-behandlade patienter och 1,3% av kontroll-behandlade patienter. De flesta ALAT ökning uppstod vid samtidig användning av metotrexat. Ingen ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatisk artrit som var 2 till <4 år.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med Crohn's sjukdom och ulcerös kolit med en varierande kontrollperiod på mellan 4 och 52 veckor, så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,9% av Humira-behandlade patienter och 0,9% av kontroll-behandlade patienter.

I fas-3 prövningen av Humira hos pediatrika patienter med Crohns sjukdom, som utvärderade effekt och säkerhet hos två kroppsviktsjusterade underhållsdoseringar, efter en kroppsviktsjusterad induktionsbehandling upp till 52 veckors behandling, så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,6 % (5/192) av patienterna, där 4 patienter hade samtidig immunosupprimerande behandling vid baslinjen.

I kontrollerade fas-3 prövningar med Humira hos patienter med plackpsoriasis med en kontrollperiod på mellan 12 och 24 veckor, så uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,8% av Humira-behandlade patienter och 1,8% av kontroll-behandlade patienter.

Ingen ALAT-ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ uppstod i fas-3 prövningar med Humira hos pediatrika patienter med plackpsoriasis.

I kontrollerade prövningar med Humira hos patienter med hidradenitis suppurativa (startdoser på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, följt av 40 mg varje vecka från vecka 4) med en kontrollperiod mellan 12 till 16 veckor uppstod ALAT ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 0,3 % av Humira-behandlade patienter och 0,6 % av kontroll-behandlade patienter.

I kontrollerade prövningar med Humira (startdoser på 80 mg vid vecka 0 följt av 40 mg varannan vecka med början vecka 1), hos vuxna patienter med uveit i upp till 80 veckor med en medianexponering på 166,5 dagar och 105,0 dagar hos Humira-behandlade patienter respektive kontrollbehandlade patienter, uppstod ALAT-ökning $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2,4 % av Humira-behandlade patienter och hos 2,4 % av kontrollbehandlade patienter.

I den kontrollerade fas 3-prövningen av Humira hos pediatrika patienter med ulcerös kolit (N = 93) som utvärderade effekt och säkerhet av en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka (N = 31) och en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka (N = 32), efter kroppsviktsjusterad induktionsdosering på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 63), eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 (N = 30), förekom ALAT-stegringar $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 1,1 % (1/93) av patienterna.

Över alla indikationer i kliniska prövningar var patienter med förhöjt ALAT asymtomatiska och i de flesta fall var ökningarna övergående och upphörde med fortsatt behandling. Det finns dock rapporter efter marknadsföring om leversvikt liksom mindre allvarliga leverrubbingar som kan föregå leversvikt, såsom hepatit inklusive autoimmun hepatit, hos patienter som får adalimumab.

Samtidig behandling med azatioprin/6-merkaptopurin

Högre incidenser av maligna och allvarliga infektionsrelaterade biverkningar sågs i studier med Crohns sjukdom hos vuxna då Humira kombinerades med azatioprin/6-merkaptopurin jämfört med Humira ensamt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Ingen dosbegränsande toxicitet observerades under kliniska prövningar. Den högsta dosen som evaluerades har varit multipla intravenösa doser på 10 mg/kg, vilket är ungefär 15 gånger den rekommenderade dosen.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Adalimumab binder specifikt till TNF och neutraliserar TNF:s biologiska funktion genom att blockera dess interaktion med TNF-receptorerna p55 och p75 på cellmembranen.

Adalimumab modulerar också det biologiska svar som induceras eller regleras genom TNF, inklusive förändringarna i nivåerna av adhesionsmolekyler ansvariga för leukocytmigration (ELAM-1, VCAM-1 och ICAM-1 med en IC_{50} på 0,1-0,2 nM).

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med Humira observerar man hos patienter med reumatoid artrit en snabb sänkning i nivåerna av akutfasreaktanter för inflammation (CRP, SR och serumcytokiner (IL-6)) jämfört med utgångsvärdet. Serumnivåerna av matrix metalloproteinaser (MMP-1 och MMP-3) som initierar de processer som ligger bakom broskdestruktionen sjunker också efter administration av Humira. Patienter som behandlas med Humira erfar oftast en förbättring i hematologiska tecken på kronisk inflammation.

En snabb sänkning av CRP-nivåer observerades även hos patienter med polyartikulär juvenil idiopatiskartrit, Crohns sjukdom, ulcerös kolit och hidradenitis suppurativa efter behandling med Humira. Hos patienter med Crohns sjukdom ses ett minskat antal celler som uttrycker inflammatoriska markörer i tjocktarmen inklusive en signifikant sänkning i uttrycket av TNF α . Endoskopistudier av tarmmukosa har visat på läkning hos adalimumab-behandlade patienter.

Klinisk effekt och säkerhet

Reumatoid artrit

Humira har utvärderats i mer än 3000 patienter i alla kliniska reumatoid artrit-studier. Effekten och säkerheten av Humira vid behandling av reumatoid artrit undersöktes i fem randomiserade, dubbelblinda och välkontrollerade studier. Några patienter behandlades i upp till 120 månader. Smärta vid

injektionsstället för Humira 40 mg/0,4 ml utvärderades i två randomiserade, aktivt kontrollerade, enkelblindade, crossover-studier med två perioder.

RA-studie I involverade 271 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, som inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande anti-reumatiskt läkemedel och hade otillräcklig effekt av metotrexat i doser mellan 12,5-25 mg (10 mg om patienten var metotrexatintolerant) en gång i veckan och vilkas metotrexatdosering var oförändrad på 10-25 mg i veckan. Humira eller placebo gavs i doserna 20, 40 eller 80 mg varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie II utvärderade 544 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit och inte hade svarat på minst ett sjukdomsmodifierande, anti-reumatiska läkemedel. Humira i doserna 20 eller 40 mg injicerades subkutant varannan vecka med placebo alternerande veckor eller varje vecka i 26 veckor; placebo gavs varje vecka under samma tidsperiod. Inga andra sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel var tillåtna.

RA-studie III utvärderade 619 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit, och som hade ett otillräckligt svar på metotrexat vid doser 12,5-25 mg, eller som har varit intoleranta mot 10 mg metotrexat varje vecka. Det fanns tre grupper i denna studie. Den första fick placebo injektioner varje vecka i 52 veckor. Den andra fick 20 mg Humira varje vecka i 52 veckor. Den tredje gruppen fick 40 mg Humira varannan vecka med placebo alternerande veckor. Vid avslut av de första 52 veckorna, togs 457 patienter in i en öppen förlängningsfas i vilken 40 mg Humira/MTX administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie IV bedömde huvudsakligen säkerheten hos 636 patienter som var ≥ 18 år gamla med måttlig- till högaktiv reumatoid artrit. Patienterna tilläts antingen vara DMARD-naiva eller stå kvar på sin pågående reumatologiska behandling, förutsatt att denna var stabil sedan minst 28 dagar. Dessa terapier inkluderade metotrexat, leflunomid, hydroxiklorokin, sulfasalazin och/eller guldsalter. Patienterna randomiserades till 40 mg Humira eller placebo varannan vecka i 24 veckor.

RA-studie V utvärderade 799 metotrexat-naiva, vuxna patienter med måttlig till högaktiv tidig reumatoid artrit (genomsnittlig sjukdomsperiod mindre än 9 månader). Denna studie utvärderade effekten av behandling med Humira 40 mg varannan vecka kombinerat med metotrexat, Humira 40 mg varannan vecka som monoterapi, respektive metotrexat som monoterapi, under 104 veckor för att reducera tecken och symtom på reumatoid artrit samt utvecklingstakten av ledskada. Efter avslut av de första 104 veckorna antogs 497 patienter till en öppen förlängningsstudie där 40 mg Humira administrerades varannan vecka i upp till 10 år.

RA-studie VI och VII utvärderade respektive 60 patienter med måttlig till svår aktiv reumatoid artrit som var ≥ 18 år. Patienterna i studierna var antingen redan användare av Humira 40 mg/0,8 ml och beskrev sin smärta vid injektionsstället som åtminstone 3 cm (på en 0-10 cm VAS-skala), eller biologiskt naiva patienter som påbörjade behandling med Humira 40 mg/0,8 ml. Patienterna randomiserades till att ges en endos av Humira 40 mg/0,8 ml eller Humira 40 mg/0,4 ml, följt av en enkel injektion av den motsatta behandlingen vid nästföljande dos.

Den primära endpointen i RA-studierna I, II och III och den sekundära endpointen i RA-studien IV uttrycks som procentandelen patienter som nådde ett ACR 20-svar vid vecka 24 eller 26. Den primära endpointen i RA-studie V var procentandelen patienter som nådde ett ACR 50-svar vid vecka 52. RA-studie III och V hade en ytterligare primär endpoint vid 52 veckor avseende fördröjning av sjukdomsprogression (som visas med

röntgenresultat). RA-studie III hade även en primär endpoint avseende förändringar i livskvalitet. Den primära endpointen i RA-studierna VI och VII var smärta vid injektionsstället direkt efter en injektion utvärderat enligt 0-10 cm på en VAS-skala.

ACR-svar

Andelen av de Humirabehandlade patienterna som uppnådde ACR 20, 50 och 70 effekt var likartad i RA-studierna I, II och III. Resultaten från 40 mg varannan vecka-doseringen är summerade i tabell 5.

Tabell 5 ACR-svar i placebo-kontrollerade studier (% av patienter)						
Svar	RA-studie I ^{a**}		RA-studie II ^{a**}		RA-studie III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c n=60	Humira ^b / MTX ^c N=63	Placebo n=110	Humira ^b n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Humira ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 månader	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 månader	NA	NA	NA	NA	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 månader	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 månader	NA	NA	NA	NA	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 månader	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 månader	NA	NA	NA	NA	4,5%	23,2%
^a RA-studie I vid 24 veckor, RA-studie II vid 26 veckor och RA-studie III vid 24 och 52 veckor ^b 40 mg Humira administrerat varannan vecka ^c MTX = Metotrexat **p<0,01, Humira jämfört med placebo						

I RA-studierna I-IV förbättrades alla de individuella komponenterna i ACR effekt kriterierna jämfört med placebo (antal svullna och ömma leder, läkares och patients bedömning av sjukdomsaktivitet och smärta, invaliditets index (HAQ) och CRP (mg/dl) värden) vid vecka 24 eller 26. I RA-studie III kvarstod dessa förbättringar under alla 52 veckor.

I en öppen förlängningsstudie för RA studie III, upprätthöll de flesta patienter som var ACR-responders detta svar då de följdes upp efter upp till 10 år. Av 207 patienter som randomiserades till Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 114 patienter med Humira 40 mg varannan vecka under 5 år. Bland dessa hade 86 patienter (75,4%) ett ACR 20 svar; 72 patienter (63,2%) hade ACR 50 svar och 41 patienter (36%) hade ett ACR 70 svar. Av 207 patienter så fortsatte 81 patienter med Humira 40 mg varannan vecka under 10 år. Av dessa så hade 64 patienter (79,0%) ett ACR 20 svar; 56 patienter (69,1%) ACR 50 svar och 43 patienter (53,1%) ett ACR 70 svar.

I RA-studie IV, var ACR 20 svaret hos patienter behandlade med Humira plus standardbehandling statistiskt signifikant bättre än hos patienter som behandlades med placebo plus standardbehandling (p<0,001).

I RA-studierna I-IV uppnådde de Humirabehandlade patienterna statistiskt signifikant högre ACR 20 och 50 svar jämfört med placebo så tidigt som en till två veckor efter initieringen av behandlingen.

I RA-studie V ledde kombinationsbehandling med Humira och metotrexat, till patienter med tidig reumatoid artrit som var metotrexat-naiva, till snabbare och signifikant högre ACR-svar än metotrexat eller Humira i monoterapi vid vecka 52 och svaren kvarstod vid vecka 104 (se tabell 6).

Tabell 6 ACR-svar i RA-studie V (% av patienter)						
Svar	MTX n=257	Humira N=274	Humira/MTX n=268	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^c
ACR 20						
Vecka 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
Vecka 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
Vecka 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
Vecka 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
Vecka 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
Vecka 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864
^a p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test. ^b p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test. ^c p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.						

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V bibehålls ACR-svaren vid uppföljning i upp till 10 år. Av 542 patienter som randomiserades till Humira 40 mg varannan vecka, så fortsatte 170 patienter med Humira 40 mg varannan vecka i 10 år. Av dessa hade 154 patienter (90,6 %) ACR 20-svar; 127 patienter (74,7%) ACR 50-svar; och 102 patienter (60,0%) ACR 70-svar.

Vid vecka 52 hade 42,9% av patienterna som fick kombinationsbehandling med Humira/metotrexat uppnått klinisk remission (DAS28 (CRP) < 2,6) jämfört med 20,6% av patienterna som fick monoterapi med metotrexat och 23,4 % av patienterna som fick monoterapi med Humira. Kombinationsbehandlingen med Humira/metotrexat var kliniskt och statistiskt överlägsen behandlingen med metotrexat ($p<0,001$) och Humira ($p<0,001$) i monoterapi vad gäller att uppnå en låg sjukdomsgrad hos patienter som nyligen fått diagnosen måttlig till svår reumatoid artrit. Behandlingseffekten för de två monoterapiarmarna var likvärdig ($p=0,447$). Av 342 patienter som ursprungligen randomiserats till monoterapi med Humira eller en kombination av Humira/metotrexat och som gick in i den öppna förlängningsstudien genomgick 171 patienter 10 års behandling med Humira. Bland dessa patienter rapporterades bibehållen klinisk remission vid 10 år hos 109 (63,7%).

Radiografisk behandlingseffekt

I RA-studie III, där de Humira-behandlade patienterna hade en medelduration av reumatoid artrit på ungefär 11 år, mättes strukturell ledförstörelse radiografiskt och uttrycktes som förändring i Totalt "Sharp Score"

(TSS) och dess komponenter, erosions-"score" och broskhöjdsminsknings-"score".

Humira/metotrexat-patienter uppvisade signifikant mindre radiografisk progression vid 6 och 12 månader (se tabell 7) än patienter som enbart fick metotrexat.

I den öppna förlängningen av RA-studie III, upprätthålls minskningen i progressionshastigheten av strukturell förstörelse under 8 till 10 år i en subgrupp av patienterna. Vid 8 år så hade 81 av 207 patienter som från början behandlades med 40 mg Humira varannan vecka utvärderats radiografiskt. Av dessa visade 48 patienter ingen progression av strukturell skada som definierades av en förändring från baslinje i mTSS av 0,5 eller mindre. Vid 10 år så utvärderades 79 av 207 patienter som ursprungligen behandlades med 40 mg Humira varannan vecka, radiografiskt. Bland dessa visade 40 patienter ingen progression av strukturell skada som definierades av en förändring från baslinje i mTSS av 0,5 eller mindre.

Tabell 7 Genomsnittlig radiografisk förändring över 12 månader i RA-studie III				
	Placebo/ MTX ^a	Humira/MTX 40 mg varannan vecka	Placebo/MTX-Humira /MTX (95% konfidens intervall ^b)	p-värde
Total Sharp Score	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Erosion score	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN ^d score	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002
^a metotrexat ^b 95% konfidens intervall för skillnaden i förändringen av scores mellan metotrexat och Humira. ^c Baserat på rank analys ^d Joint Space Narrowing				

I RA-studie V bedömdes den strukturella ledskadan radiografiskt och uttrycktes som förändring i modifierad Total Sharp Score (se tabell 8).

Tabell 8 Genomsnittlig radiografisk förändring vid vecka 52 i RA-studie V						
	MTX n=257 (95% konfidensinter vall)	Humira n=274 (95% konfidensinter vall)	Humira/MTX n=268 (95% konfidensinter vall)	p-värde ^a	p-värde ^b	p-värde ^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-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av metotrexat i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test. ^b p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med Humira/metotrexat i kombinationsbehandling med hjälp av Mann-Whitney U test. ^c p-värdet kommer från den parvisa jämförelsen av Humira i monoterapi med metotrexat i monoterapi med hjälp av Mann-Whitney U test.						

Efter 52 och 104 veckors behandling var procentandelen patienter utan progress (förändring från baslinjen i modifierad Total Sharp Score $<0,5$) signifikant högre för kombinationsbehandling med Humira/metotrexat (63,8% respektive 61,2%) jämfört med metotrexat i monoterapi (37,4% respektive 33,5%, $p<0,001$) och Humira i monoterapi (50,7%, $<0,002$ respektive 44,5%, $p<0,001$).

I den öppna förlängningsstudien för RA-studie V var den genomsnittliga ändringen från baslinjen vid år 10 i modifierad Total Sharp Score 10,8, 9,2 och 3,9 hos patienter som ursprungligen hade randomiserats till respektive metotrexat i monoterapi, Humira i monoterapi och Humira/metotrexat kombinationsterapi. Den korresponderande andelen patienter utan radiografisk progression var 31,3%, 23,7% och 36,7%, i respektive studiearm.

Livskvalitet och fysisk funktion

Hälsorelaterad livskvalitet och fysisk funktion bedömdes med hjälp av invaliditetsindexet Health Assessment Questionnaire (HAQ) i de fyra ursprungliga, adekvata och välkontrollerade studierna och användes dessutom som primär effektparameter vid vecka 52 i RA-studie III. Alla de använda doser/doseringsscheman för Humira, som användes i alla fyra studier, ledde till en statistiskt signifikant större förbättring av ingångsvärdena av invaliditetsindexet HAQ efter 6 månader jämfört med placebo och i RA-studie III observerades samma efter 52 veckor. Resultat från Short Form Health Survey (SF 36) med alla doser/doseringsscheman av Humira i alla fyra studier stödjer dessa observationer med en statistiskt signifikant förbättring av scoren för fysisk förmåga (PCS), och i tillägg en signifikant förbättring av domänerna smärta och vitalitet vid dosen 40 mg varannan vecka. I de tre studierna där detta bedömdes (RA-studier I, III, IV) fann man en statistiskt signifikant sänkning av utmattning mätt med hjälp av FACIT scores (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy).

I RA-studie III, hos de flesta patienter som uppnådde förbättring i fysisk funktion och fortsatte med behandling, kvarstod förbättringen vid vecka 520 (120 månader) av öppen behandling. Ökad livskvalitet uppmättes fram till vecka 156 (36 månader) och förbättringen bibehölls under hela den tiden.

I RA-studie V var förbättringen i invaliditetsindex (HAQ) och den fysiska komponenten av SF 36 större ($p<0,001$) för kombinationsbehandling med Humira/metotrexat jämfört med metotrexat eller Humira i monoterapi vid vecka 52. Detta resultat kvarstod vid vecka 104. Hos de 250 patienter som fullföljde den öppna förlängningsstudien, bibehölls förbättringar av den fysiska funktionen under 10 års behandling.

Smärta vid injektionsstället

För poolade crossover RA-studier VI och VII observerades en statistiskt signifikant skillnad för smärta vid injektionsstället direkt efter dosering mellan Humira 40 mg/0,8 ml och Humira 40 mg/0,4 ml (genomsnittligt VAS på 3,7 cm jämfört med 1,2 cm, på en skala av 0-10 cm, $P < 0,001$). Detta representerar ett medianvärde på 84% minskning av smärta vid injektionsstället.

Psoriasis

Humiras säkerhet och effekt studerades hos vuxna patienter med kronisk plackpsoriasis ($\geq 10\%$ BSA = Body Surface Area engagemang och Psoriasis Area och Severity Index (PASI) ≥ 12 eller ≥ 10) som var aktuella för systembehandling eller ljusbehandling i randomiserade, dubbelblinda studier. Av de patienter som påbörjade Psoriasis studie I och II hade 73% tidigare fått systembehandling eller ljusbehandling.

Humiras säkerhet och effekt studerades även hos vuxna patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis med samtidig hand- och/eller fotpsoriasis som var aktuella för systembehandling i en randomiserad dubbel-blindad studie (Psoriasis studie III).

Psoriasis studie I (REVEAL) utvärderade 1212 patienter inom tre behandlingsperioder. I period A, fick patienter placebo eller Humira med en startdos av 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen. Efter 16 veckors behandling fick de patienter som uppnådde minst PASI 75 (förbättring av PASI med minst 75% jämfört med baslinje/utgångsvärdet), gå in i period B och fick "öppen label/behandling" med 40 mg Humira varannan vecka. Patienter som bibehöll $\geq$ PASI 75 vid vecka 33 och som ursprungligen randomiserades till aktiv behandling i Period A, rerandomiserades i period C till 40 mg Humira varannan vecka eller placebo i ytterligare 19 veckor. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 18,9 och värdet på baslinjen för PGA varierade från "måttlig" (53% av de inkluderade patienterna) till "svår" (41%) till "mycket svår" (6%).

Psoriasis studie II (CHAMPION) jämförde säkerhet och effekt av Humira jämfört med metotrexat (MTX) och placebo hos 271 patienter. Patienter fick placebo eller en startdos av MTX 7,5 mg följt av dosökningar fram till vecka 12, upp till en maxdos på 25 mg eller en startdos på 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (påbörjas en vecka efter startdosen) i 16 veckor. Det finns inga data som jämför Humira och MTX efter 16 veckors behandling. Patienter som får MTX och som uppnådde ett $\geq$ PASI 50 svar vid vecka 8 och/eller 12 fick inga ytterligare doshöjningar. För alla behandlingsgrupper var medelvärdet på baslinjen PASI 19,7 och värdet på baslinjen Physician's Global Assessment (PGA) varierade från "mild" (<1%) till "måttlig" (48%) till "svår" (46%) till "mycket svår" (6%).

Patienter som deltog i alla fas II och fas III psoriasisstudier kunde enrollera till en öppen förlängningsstudie, där Humira gavs i minst ytterligare 108 veckor.

I Psoriasis studie I och II var en primär endpoint andelen patienter som uppnådde ett PASI 75 svar från baslinje vid vecka 16 (se tabell 9 och 10).

Tabell 9 Ps Studie I (REVEAL) Effektnresultat vid 16 veckor		
	Placebo N=398 n (%)	Humira 40 mg varannan vecka N=814 n (%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Utläkt/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a Procent av patienter som uppnår PASI75 beräknades som en centerjusterad frekvens ^b p<0,001, Humira jämfört med placebo		

Tabell 10 Ps studie II (CHAMPION) effektnresultat vid 16 veckor			
	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Humira 40 mg varannan vecka N=108 n (%)
$\geq$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: Utläkt/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 Humira jämfört med placebo ^b p<0,001 Humira jämfört med metotrexat ^c p<0,01 Humira jämfört med placebo ^d p<0,05 Humira jämfört med metotrexat			

I psoriasis studie I, upplevde 28% av patienterna som hade PASI 75 och som randomiserades om till placebo vecka 33 "förlust av adekvat svar" jämfört med 5% som fortsatte med Humira, p<0,001, (PASI poäng efter vecka 33 och framåt eller före vecka 52 som resulterade i ett <PASI 50 jämfört med baslinjen med minst 6 poängs ökning i PASI jämfört med vecka 33). Av de patienter som inte längre svarade efter re-randomisering till placebo och som sedan påbörjade en öppen förlängningsstudie, återfick 38% (25/66) och 55% (36/66) PASI 75 efter 12 respektive 24 veckor efter återinsatt behandling.

Totalt 223 patienter som hade ett PASI 75-svar vid vecka 16 och vecka 33 fick kontinuerlig Humirabehandling i 52 veckor i Psoriasis studie I och fortsatte med Humira i den öppna förlängningsstudien. Terapisvar med PASI 75 och PGA med värdena "utläkt" eller "minimal", hos dessa patienter var 74,7% respektive 59,0% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor). I en analys där alla patienter som lämnade studien på grund av biverkningar eller brist på effekt, eller som dos-ökade, räknades som non-responders, var PASI 75-svar och PGA-värde "utläkt" eller "minimal" hos dessa patienter 69,6% respektive 55,7% efter ytterligare 108 veckor av öppen behandling (totalt 160 veckor).

Totalt 347 stabila responders deltog i en utsättnings- och återbehandlingsutvärdering i en öppen förlängningsstudie. Under utsättningsperioden kom symtom på psoriasis succesivt tillbaka med en mediantid till återfall (försämring till PGA-värde "måttlig" eller "sämre") på ungefär 5 månader. Ingen av dessa patienter upplevde rebound under utsättningsperioden. Totalt 76,5% (218/285) av patienterna som gick in i återbehandlingsperioden hade ett PGA-värde på "utläkt" eller "minimal" efter 16 veckors återbehandling, oavsett om de hade haft återfall under behandlingsuppehållet eller ej (69,1% [123/178] och 88,8% [95/107] för patienter som fick återfall respektive de som inte fick återfall under utsättningsperioden.) Biverkningsprofilen under återbehandling liknade den som sågs innan utsättandet.

Signifikant förbättring vid vecka 16 från baslinje jämfört med placebo (studie I och II) och MTX (studie II) visades med DLQI (Dermatology Life Quality Index). I studie I var den sammanräknade förbättringen av den fysiska och mentala komponenten av SF-36 också signifikant jämfört med placebo.

I en öppen förlängningsstudie för patienter som ökade dosen från 40 mg varannan vecka till 40 mg varje vecka, beroende på ett PASI svar under 50%, uppnådde 26,4% (92/349) och 37,8% (132/349) av patienterna PASI 75 respons vid vecka 12 respektive vecka 24.

Psoriasis studie III (REACH) jämförde Humiras säkerhet och effekt med placebo hos 72 patienter med måttlig till svår kronisk plackpsoriasis och hand- och/eller fotpsoriasis. Patienterna fick placebo eller en startdos av Humira på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka som påbörjades en vecka efter startdosen, i 16 veckor. Vid vecka 16 hade en större, statistiskt signifikant, grupp av patienter som fått Humira nått ett PGA-värde på "utläkt" eller "nästan utläkt" för händer och/eller fötter jämfört med patienter som fått placebo (30,6% vs 4,3%, respektive [P=0,014]).

Psoriasis studie IV jämförde effekt och säkerhet av Humira jämfört med placebo hos 217 vuxna patienter med måttlig till svår nagelpsoriasis. Patienterna fick en startdos av 80 mg Humira följt av 40 mg varannan vecka (med start en vecka efter startdosen) eller placebo under 26 veckor följt av en öppen förlängningsstudie med Humira-behandling i ytterligare 26 veckor. För bedömning av graden av

nagelpsoriasis användes Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis (PGA-F) och Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) (se tabell 11). Humira visade på en fördelaktig behandlingseffekt hos patienter med nagelpsoriasis med olika grad av hudinvolvering (BSA $\geq 10\%$ (60% av patienterna) och BSA $<10\%$ och $\geq 5\%$ (40% av patienterna)).

Tabell 11 Ps studie IV Effektnesultat vid 16, 26 och 52 veckor					
Endpoint	Vecka 16 Placebokontrollerad		Vecka 26 Placebokontrollerad		Vecka 52 Öppen förlängningsstudie
	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Placebo N=108	Humira 40 mg varannan vecka N=109	Humira 40 mg varannan vecka N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F utläkt/minimal och ≥ 2 -gradig förbättring (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Procentuell skillnad i total fingernagel NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p<0.001, Humira vs. placebo					

Humira-behandlade patienter visade statistiskt signifikant förbättring i DLQI vid vecka 26 jämfört med placebo.

Hidradenitis suppurativa

Humiras säkerhet och effekt utvärderades i randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade studier och i en öppen förlängningstudie hos vuxna patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa (HS) som var intoleranta mot, hade en kontraindikation mot eller otillräcklig svar efter en minst 3 månader lång behandling med systemisk antibiotika. Patienterna i HS-I och HS-HSII hade Hurely Stage II eller III med minst 3 abscesser eller inflammerade noduli.

I studie HS-I (PIONEER I) utvärderades 307 patienter under 2 behandlingsperioder. I period A fick patienter placebo eller Humira med en startdos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka från vecka 4 till vecka 11. Samtidig behandling med antibiotika var inte tillåtet under studien. Efter 12 veckors behandling re-randomiserades patienter som fått Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som hade randomiserats till placebo i period A fick Humira 40 mg varje vecka i period B.

I studie HS-II (PIONEER II) utvärderades 326 patienter under 2 behandlingsperioder. I period A fick patienter placebo eller Humira med en startdos på 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 och 40 mg varje vecka från vecka 4 till vecka 11. 19,3 % av patienterna hade fortsatt basbehandling med oral antibiotika under

studien. Efter 12 veckors behandling re-randomiserades patienter som fått Humira i period A in i period B till 1 av 3 behandlingsgrupper (Humira 40 mg varje vecka, Humira 40 mg varannan vecka eller placebo från vecka 12 till vecka 35). Patienter som randomiserats till placebo i period A fick placebo i period B.

Patienter som deltog i studierna HS-I och HS-II var aktuella för att delta i en öppen förlängningsstudie där Humira 40 mg administrerades varje vecka. Den genomsnittliga exponeringen för alla adalimumab-populationer var 762 dagar. Under alla 3 studier använde patienter topikala antiseptiska medel dagligen.

Kliniskt svar

Minskning av inflammerade lesioner och prevention av försämring av abscesser och vätskande fistlar utvärderades med Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; åtminstone 50 % minskning av totalt antal abscesser och inflammerade noduli utan ökning av antal abscesser och av antal vätskande fistlar jämfört med baslinjen). Minskning av HS-relaterad hudsmärta utvärderades med en numerisk graderingsskala (Numeric Rating Scale) hos patienter som gick in i studien med ett initialt baslinjevärde på 3 eller högre på en 11-gradig skala.

Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna som behandlats med Humira jämfört med placebo uppnått HiSCR. Vid vecka 12 hade en signifikant högre andel av patienterna i studie HS-II upplevt en klinisk relevant minskning av HS-relaterad hudsmärta (se tabell 12). Patienter som behandlats med Humira hade en signifikant lägre risk för försämring av sjukdomen under den initiala behandlingsperioden på 12 veckor.

Tabell 12: Effekteresultat vid 12 veckor, HS-studie I och II				
	HS-studie I		HS-studie II	
	Placebo	Humira 40 mg varje vecka	Placebo	Humira 40 mg varje vecka
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% minskning i hudsmärta ^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 jämfört med placebo				
^a Hos alla randomiserade patienter				
^b Hos patienter med en baslinje för HS-relaterad hudsmärta som var ≥ 3 baserat på den numeriska graderingsskalan (Numeric Rating Scale) 0-10; 0 = ingen hudsmärta, 10 = värsta tänkbara hudsmärta				

Behandling med Humira 40 mg varje vecka minskade signifikant risken för försämring av abscesser och vätskande fistlar. Under de första 12 veckorna av studierna HS-I och HS-II upplevde ungefär dubbelt så många patienter i placebogruppen, jämfört med Humira-gruppen, ett försämring av abscesser (23,0% respektive 11,4%) och vätskande fistlar (30,0% respektive 13,9%).

Större förbättringar vid vecka 12 från baslinjen jämfört med placebo uppvisades i den hudspecifika hälsorelaterade livskvaliteten mätt med Dermatology Life Quality Index (DLQI; studierna HS-I och HS-II), patient global satisfaction med medicinsk behandling som uppmätts via Treatment Satisfaction Questionnaire (TSQM; studierna HS-I och HS-II), och fysisk hälsa enligt physical component summary score SF-36 (studie HS-I).

Hos patienter som åtminstone delvis svarat på Humira 40 mg varje vecka vid vecka 12, uppnådde fler patienter HiSCR vid vecka 36 om behandling med Humira varje vecka fortsatte jämfört med patienter vars dosering reducerades till varannan vecka eller hos patienter där behandlingen avbröts (se tabell 13).

Tabell 13: Andel patienter^a som uppnått HiSCR^b vid vecka 24 och 36 efter ändrad behandling från Humira varje vecka vid vecka 12			
	Placebo (avbruten behandling) N = 73	Humira 40 mg varannan vecka N = 70	Humira 40 mg varje vecka N = 70
Vecka 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Vecka 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)
^a Patienter som åtminstone delvis svarat på Humira 40 mg varje vecka efter 12 veckors behandling			
^b Patienter som uppfyllt protokollspecifika kriterier för uteblivet svar eller inte uppvisat någon förbättring var tvungna att uteslutas från studien och räknades som icke-responders.			

Hos patienter som delvis svarat vid vecka 12, och som behandlats kontinuerligt med Humira varje vecka, var HiSCR 68,3 % vid vecka 48 och 65,1 % vid vecka 96. Långtidsbehandling med Humira 40 mg varje vecka i 96 veckor visade inga nya säkerhetsrisker.

Hos patienter i studierna HS-I och HS-II där behandling med Humira avbröts vid vecka 12 var HiSCR vid vecka 12 efter återinsättning av Humira 40 mg varje vecka tillbaka vid liknande nivåer som innan behandlingen avbröts (56,0%).

Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt av Humira utvärderades hos över 1500 patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (Crohns sjukdom aktivitets index (CDAI) ≥ 220 och ≤ 450) i randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier. Samtidig behandling med stabila doser av aminosalicylater, kortikosteroider, och/eller immunomodulerande medel tilläts och 80 % av patienterna fortsatte med minst ett utav dessa läkemedel.

Induktion av klinisk remission (definierad som CDAI < 150) utvärderades i två studier, CD-studie I (CLASSIC I) och CD-studie II (GAIN). I CD-studie I randomiserades 299 TNF-antagonist naiva patienter till en av fyra behandlingsgrupper; placebo vid vecka 0 och 2, 160 mg Humira vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2, 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2, och 40 mg vid vecka 0 och 20 mg vid vecka 2. I CD-studie II randomiserades 325 patienter som hade slutat svara på behandling med eller var intoleranta mot infliximab till behandling med antingen 160 mg Humira vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 eller placebo vid veckorna 0 och 2. De primära patienter som inte svarade primärt uteslöts från studierna och därför utvärderades dessa patienter inte ytterligare.

Bibehållande av klinisk remission utvärderades i CD-studie III (CHARM). I CD-studie III fick 854 patienter öppen behandling med 80 mg vid vecka 0 och 40 mg vid vecka 2. Vid vecka 4 randomiserades patienterna till 40 mg varannan vecka, 40 mg varje vecka eller placebo med en total studielängd av 56 veckor. Patienter med kliniskt svar (sänkning i CDAI ≥ 70) vid vecka 4 stratifierades och analyserades separat från de som inte hade svarat kliniskt vid vecka 4. Nedtrappning av kortikosteroider tilläts efter vecka 8.

CD-studie I och CD-studie II induktion av remission och behandlingssvar visas i tabell 14.

Tabell 14

Induktion av klinisk remission och svar (% av patienter)					
	CD-studie I: Infliximab naiva patienter			CD-studie II: Infliximab erfarna patienter	
	Placebo N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	Placebo N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
Vecka 4					
Klinisk remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Kliniskt svar (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**
Alla p-värden är parvisa jämförelser mellan proportionen för Humira jämfört med placebo					
* p<0,001					
** p<0,01					

Liknande remissionsnivåer sågs för induktionsregimerna 160/80 mg och 80/40 mg vid vecka 8 och biverkningar sågs oftare i 160/80 mg gruppen.

Vid vecka 4 i CD-studie III hade 58% (499/854) av patienterna svarat kliniskt och utvärderades i den primära analysen. Av de som hade svarat kliniskt vid vecka 4 hade 48% tidigare exponerats för annan TNF-antagonist. Upprätthållande av remission och svarsfrekvenser visas i tabell 15. Resultat avseende klinisk remission var relativt konstant oberoende av tidigare TNF antagonistexponering.

Sjukdomsrelaterad sjukhusinläggning och kirurgiska ingrepp var signifikant lägre hos adalimumab-patienter jämfört med placebo vid vecka 56.

Tabell 15 Längden på klinisk remission och svar (% av patienter)			
	Placebo	40 mg Humira varannan vecka	40 mg Humira varje vecka
Vecka 26	N = 170	N = 172	N = 157
Klinisk remission	17%	40%*	47%*
Kliniskt svar (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patienter i steroid-fri remission i >=90 dagar ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Vecka 56	N=170	N=172	N=157
Klinisk remission	12%	36%*	41%*
Kliniskt svar (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patienter i steroidfri remission i >=90 dagar ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**
* p<0,001 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av proportioner			
** p<0,02 för Humira jämfört med placebo i parvisa jämförelser av proportioner			

^a Av de som fick kortikosteroider vid baslinje

Av de patienter som inte hade svarat vid vecka 4, hade 43% av patienterna som fick underhållsbehandling svarat vid vecka 12 jämfört med 30% av placebobehandlade patienter. Dessa resultat talar för att vissa patienter som inte har svarat vid vecka 4 kan ha nytta av fortsatt underhållsbehandling till och med vecka 12. Behandling som fortsätter efter vecka 12 resulterade inte i någon märkbar förhöjd svarsfrekvens (se avsnitt Dosering).

117/276 patienter från CD studie I och 272/777 patienter från CD studierna II och III följdes genom minst 3 års öppen adalimumab-behandling. 88 respektive 189 patienter fortsatte att vara i remission. Ett kliniskt svar (CR-100) bibehölls hos 102 respektive 233 patienter.

Livskvalitet

I CD-studie I och II, uppnåddes statistiskt signifikant förbättring i totalpoäng i det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ) vid vecka 4 hos patienter som randomiserats till Humira 80/40 mg och 160/80 mg jämfört med placebo och sågs vid vecka 26 och 56 i CD-studie III liksom i de adalimumab-behandlade grupperna jämfört med placebo gruppen.

Ulcerös kolit

Säkerheten och effekten för multipeldoser av Humira utvärderades hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit ("Mayo score" 6 till 12 med endoskopisk subscore 2 till 3) i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier.

I studie UC-I, randomiserades 390 TNF-antagonistnaïva patienter till att få antingen placebo vecka 0 och 2, 160 mg Humira vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 eller 80 mg vecka 0 följt av 40 mg vecka 2. Efter vecka 2 fick patienterna i de två grupperna med adalimumab 40 mg varannan vecka. Klinisk remission (definierad som "Mayo score" ≤ 2 utan någon subscore > 1) bedömdes vecka 8.

I studie UC-II fick 248 patienter 160 mg vecka 0, 80 mg vecka 2 och 40 mg varannan vecka därefter och 246 patienter fick placebo. Kliniska resultat bedömdes med avseende på induktion av remission vid vecka 8 och bibehållen remission vid vecka 52.

Patienter som fått induktion med 160/80 mg Humira uppnådde statistiskt signifikant högre procentuell remission jämfört med placebo vid vecka 8 i studie UC-I (18% respektive 9%, $p=0,031$) och studie UC-II (17% respektive 9%, $p=0,019$). Av de som behandlats med Humira i studie UC-II och befann sig i remission vid vecka 8, befann sig 21/41 (51%) i remission vid vecka 52.

Resultat från hela populationen i studie UC-II visas i tabell 16.

Tabell 16 Svar, remission och mukosaläkning i studie UC-II (% av patienter)		
	Placebo	Humira 40 mg varannan vecka
Vecka 52	N=246	N=248
Kliniskt svar	18%	30%*
Klinisk remission	9%	17%*

Mukosaläkning	15%	25%*
Steroidfri remission i ≥ 90 dagar ^a	6% (N=140)	13% * (N=150)
Vecka 8 och 52		
Bibehållet svar	12%	24%**
Bibehållen remission	4%	8%*
Bestående mukosaläkning	11%	19%*
Klinisk remission med "Mayo score" ≤ 2 utan någon subscore > 1; Kliniskt svar minskas från baslinjen vid "Mayo score" ≥ 3 och $\geq 30\%$ inklusive en minskning i "rectal bleeding subscore" [RBS] ≥ 1 eller en absolut RBS av 0 eller 1; *p<0,05 för Humira vs. placebo parvis jämförelse av andelar **p<0,001 för Humira vs. placebo parvis jämförelse av andelar ^a Av dem som fick kortikosteroider vid baslinjen		

Av de patienter som svarade vid vecka 8 hade 47% svarat, 29% var i remission, 41 % hade mukosaläkning och 20% var i steroidfri remission i ≥ 90 dagar vid vecka 52.

Hos ungefär 40% av patienterna i studie UC-II hade tidigare anti-TNF-behandling med infliximab misslyckats. Effekten med adalimumab hos dessa patienter var mindre jämfört med den hos anti-TNF-naïva patienter. Bland patienter för vilka tidigare anti-TNF-behandling hade misslyckats uppnåddes remission vecka 52 hos 3% med placebo och hos 10% med adalimumab.

Patienterna från studierna UC-I och UC-II hade möjlighet att fortsätta i en öppen förlängningsstudie under lång tid (UC-III). Efter 3 år av behandling med adalimumab fortsatte 75% (301/402) att befinna sig i klinisk remission enligt partiell "Mayo score".

Sjukhusinläggningsfrekvens

Under 52 veckor för studierna UC-1 och UC-II observerades en lägre frekvens av generella sjukhusinläggningar och UC-relaterade sjukhusinläggningar för den adalimumabbehandlade behandlingsgruppen jämfört med placebogrupper. Siffran för generella sjukhusinläggningar i adalimumabgruppen var 0,18 per patientår jämfört med 0,26 per patientår i placebogrupper, och de korresponderande siffrorna för UC-relaterade sjukhusinläggningar var 0,12 per patientår jämfört med 0,22 per patientår.

Livskvalitet

I studie UC-II visade behandling med adalimumab på förbättring av resultatet av det sjukdomsspecifika frågeformuläret för inflammatoriska tarmsjukdomar (IBDQ).

Uveit

Humiras säkerhet och effekt utvärderades hos vuxna patienter med icke-infektiös intermediär, bakre och panuveit, där patienter med isolerad främre uveit var exkluderade, i två randomiserade, dubbelmaskerade placebokontrollerade studier (UV I och II). Patienter fick placebo eller Humira som en startdos på 80 mg följt av 40 mg varannan vecka med början en vecka efter startdosen.

Samtidig behandling med ett icke-biologiskt immunosuppressivt läkemedel i stabila doser var tillåtet.

Studie UV I utvärderade 217 patienter med aktiv uveit trots behandling med kortikosteroider (prednison oralt vid doser på 10 till 60 mg/dag). Alla patienter fick en standardiserad 2-veckorsdos av prednison på 60 mg/dag vid studiestart följt av ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med helt avbruten kortikosteroidbehandling vid vecka 15.

Studie UV II utvärderade 226 patienter med inaktiv uveit med behov av kronisk kortikosteroidbehandling (prednison oralt 10 till 35 mg/dag) vid baslinjen för att kontrollera deras sjukdom. Patienterna genomgick därefter ett obligatoriskt nedtrappningsschema, med helt avbruten kortikosteroidbehandling vid vecka 19.

Den primära endpointen för effekt i båda studierna var "tid till behandlingssvikt". Behandlingssvikt definierades genom ett multikomponent utfall baserat på inflammatoriska korioretinala och/eller inflammatoriska retinala vaskulära lesioner, gradering av inflammerade celler i främre kammaren (anterior chamber (AC) cell grade), gradering av grumlingar i glaskroppen (vitreous haze (VH) grade) och bäst korrigerad synskärpa (best corrected visual acuity (BCVA)).

Patienter som avslutade studie UV I och UV II fick fortsätta i en icke-kontrollerad förlängningsstudie med en planerad längd på 78 veckor. Patienter tilläts fortsätta med studieläkemedlet efter vecka 78 tills de hade tillgång till Humira.

Klinisk respons

Resultaten från båda studierna demonstrerade en statistiskt signifikant minskning av risken för behandlingssvikt hos patienter som behandlats med Humira jämfört med patienter som fått placebo (se tabell 17). Båda studierna demonstrerade en tidig och bibehållen effekt av Humira med avseende på frekvens av behandlingssvikt jämfört med placebo (se figur 1).

Tabell 17						
Tid till behandlingssvikt i studierna UV I och UV II						
Analys Behandling	N	Behandlingssvikt N(%)	Tid till behandlingssvikt i median (månader)	HR ^a	CI 95% för HR ^a	P-värde ^b
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 i studie UV I						
Primär analys (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 2 i studie UV II						
Primär analys (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

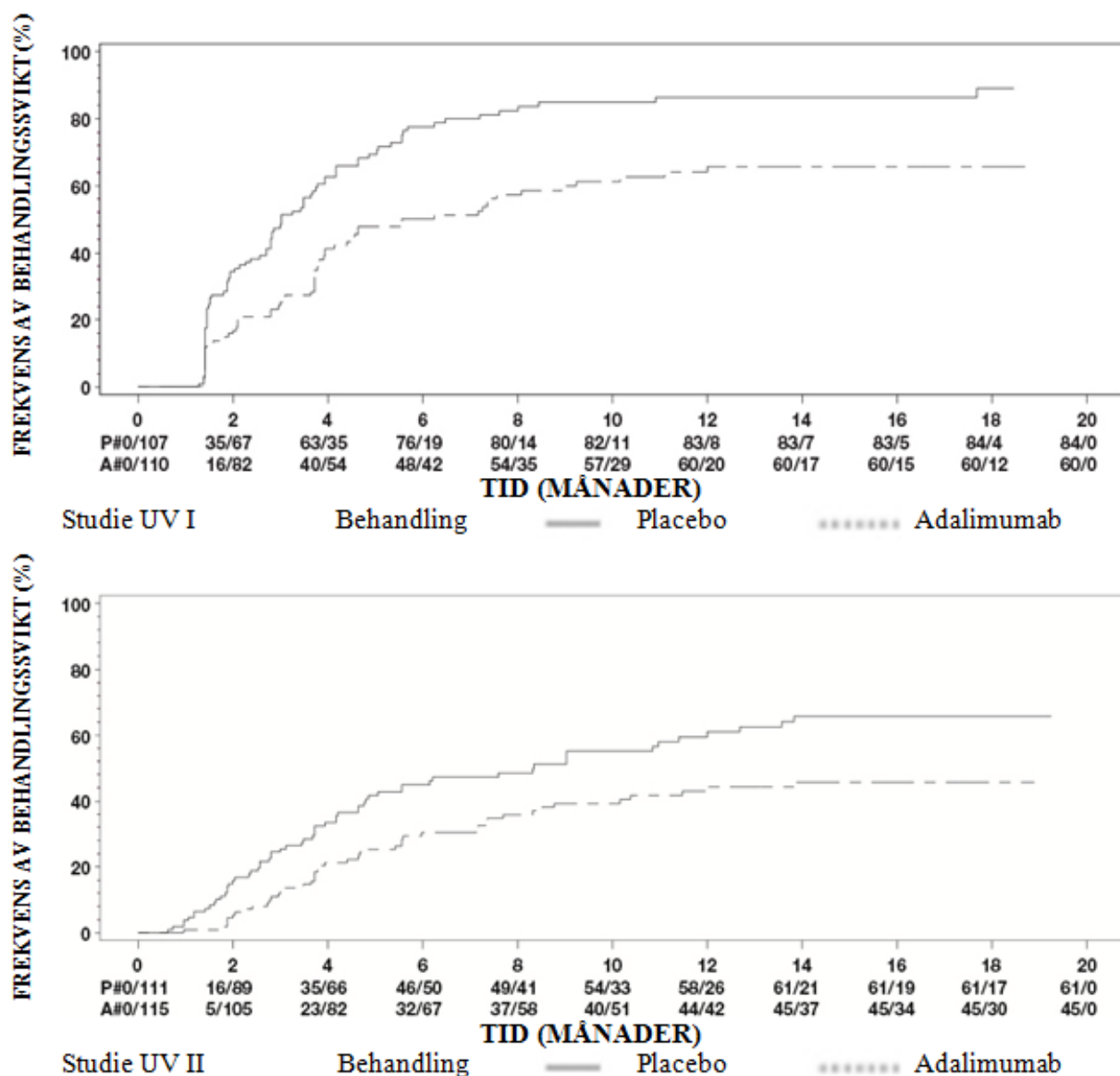
OBS: Behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I), eller vid eller efter vecka 2 (studie UV II) räknades som en incident. Bortfall på grund av andra skäl än behandlingssvikt censurerades vid tidpunkten då bortfallet skedde.

^a HR för adalimumab jämfört med placebo från proportionella hazard-regressioner med behandling som faktor.

^b Dubbelsidigt P-värde från log rank test.

^c NE = ej möjligt att utvärdera. Färre än hälften av patienterna i riskzonen var med om en incident.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt vid eller efter vecka 6 (studie UV I) eller vecka 2 (studie UV II)



OBS: P# = Placebo (Antal incidenter/Antal i riskzonen); A# = HUMIRA (Antal incidenter/Antal i riskzonen)

I studie UV I observerades statistisk signifikant skillnad till adalimumabs fördel jämfört med placebo för varje komponent av behandlingssvikt. I studie UV II visades statistiskt signifikanta skillnader enbart för synskärpa, men de andra komponenterna var numeriskt till fördel för adalimumab.

Av de 424 patienter som inkluderades i den icke-kontrollerade förlängningsstudien av studierna UV I och UV II, bedömdes 60 patienter som olämpliga (t.ex. på grund av avvikelser eller på grund av sekundära komplikationer till diabetesretinopati, på grund av kataraktkirurgi eller vitrektomi) och exkluderades från den primära effektanalysen. Av de 364 resterande patienterna, nådde 269 utvärderbara patienter (74%) 78 veckors öppen adalimumab-behandling. Baserat på observerade data, hade 216 (80,3%) patienter en lågaktiv sjukdomsperiod (inga aktiva inflammatoriska lesioner, AC-cellgrad $\leq 0,5+$, VH grad $\leq 0,5+$) med en samtidig steroiddosis på $\leq 7,5$ mg per dag och 178 (66,2%) patienter hade en period med steroidfri lågaktiv sjukdom. BCVA förbättrades eller upprätthölls (< 5 bokstävers försämring) i 88,6% av ögonen vid vecka 78.

Data efter vecka 78 överensstämde generellt med dessa resultat men antalet deltagande patienter sjönk efter denna tidpunkt. Sammantaget, av de patienter som avbröt studien, var 18% på grund av biverkningar och 8% på grund av otillräckligt svar på adalimumab-behandlingen.

Livskvalitet

Patientrapporterade utfall med avseende på synrelaterade funktioner mättes i båda kliniska studierna, med hjälp av NEI VFQ-25. Humira hade numerisk fördel för majoriteten av subscores med statistiskt signifikanta genomsnittliga skillnader för generell syn, okulär smärta, närsynthet, psykisk hälsa och totala scoren i studie UV I samt för generell syn och psykisk hälsa i studie UV II. Synrelaterade effekter var inte numeriskt till fördel för Humira gällande färgseende i studie UV I och färgseende, perifert seende och närsynthet i studie UV II.

Immunogenicitet

Bildning av anti-adalimumab antikroppar är sammankopplad med ökad clearance och minskad effekt av adalimumab. Det finns ingen tydlig korrelation mellan anti-adalimumab antikroppar och förekomsten av biverkningar.

Patienter i reumatoid artrit studie I, II och III testades vid ett flertal tidpunkter för anti-adalimumab antikroppar under perioden 6 till 12 månader. I de pivotala studierna identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 5,5% (58/1053) av adalimumab-behandlade patienter i jämförelse med 0,5% (2/370) för placebo. Hos patienter som inte samtidigt gavs metotrexat var incidensen 12,4% i jämförelse med 0,6% då adalimumab användes som tillägg till metotrexat.

Hos patienter med Crohns sjukdom och som behandlats med adalimumab, identifierades anti-adalimumab antikroppar i 7/269 patienter (2,6%) och hos 19/487 patienter (3,9%) med ulcerös kolit.

Hos vuxna patienter med psoriasis som behandlades med adalimumab som monoterapi, så identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 77/920 personer (8,4%).

Hos vuxna patienter med plackpsoriasis som stod på långtidsbehandling med enbart adalimumab som monoterapi och som deltog i en utsättnings- och återbehandlingsstudie, var förekomsten av antikroppar mot adalimumab efter återbehandling (11 av 482 patienter, 2,3%) liknande den som sågs innan utsättandet (11 av 590 patienter, 1,9%).

Hos patienter med måttlig till svår hidradenitis suppurativa identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 10/99 patienter (10,1%) som behandlats med adalimumab.

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom utvecklades anti-adalimumab antikroppar hos 3,3% av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos vuxna patienter med icke-infektiös uveit identifierades anti-adalimumab antikroppar hos 4,8 % (12/249) av patienter som behandlats med adalimumab.

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit var frekvensen av utveckling av anti-adalimumab antikroppar 3 % hos patienter som fick adalimumab.

Eftersom immunogenicitetsanalyser är produktspecifika, är en jämförelse med antikroppsförekomst från andra produkter inte tillämpbar.

Pediatriisk population

Ungdomar med hidradenitis suppurativa

Det finns inga kliniska studier med Humira hos ungdomar med HS. Effekten av adalimumab för behandling av ungdomar med HS predikteras baserat på den påvisade effekten samt sambandet mellan exponering och behandlingssvar hos vuxna HS-patienter och sannolikheten att sjukdomsprogression, patofysiologi och läkemedelseffekt är väsentligen lik den hos vuxna vid samma exponeringsnivå. Säkerheten för den rekommenderade adalimumabdoseringen hos ungdomar med HS är baserad på säkerhetsprofilen för adalimumab för både vuxen- och barn-indikationerna vid liknande eller mer frekvent dosering (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatriiska patienter med Crohns sjukdom

Humira utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind klinisk prövning utformad för att utvärdera effekt och säkerhet av induktions- och underhållsbehandling med doser beroende av kroppsvikt (<40 kg eller ≥40 kg) hos 192 pediatriiska patienter i åldern mellan 6 och 17 år med måttlig till svår Crohns sjukdom (CD) definierad som Pediatriisk Crohns sjukdoms Aktivitetsindex (PCDAI) score >30. Patienter skulle ha fallerat på konventionell behandlingsterapi (inklusive en kortikosteroid och/eller en immunmodulator) för CD. Patienter kunde också ha slutat svara eller varit intoleranta mot infliximab.

Alla patienter fick öppen induktionsbehandling med dosering baserad på deras kroppsvikt vid baslinjen; 160 mg vid vecka 0 och 80 mg vid vecka 2 för patienter >40 kg och 80 mg och 40 mg vid respektive tillfälle för patienter <40 kg.

Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på sin kroppsvikt vid denna tidpunkt till underhållsbehandling, antingen i lågdos eller standarddos, som visas i tabell 18.

Tabell 18 Underhållsbehandling		
Patientvikt	Lågdos	Standarddos
<40 kg	10 mg varannan vecka	20 mg varannan vecka
≥40 kg	20 mg varannan vecka	40 mg varannan vecka

Effektförhållande

Den primära endpointen av studien var klinisk remission vid vecka 26, definierad som PCDAI score ≤ 10.

Klinisk remission och kliniskt svar (definierad som en sänkning i PCDAI score med minst 15 punkter från baslinjen) presenteras i tabell 19. Diskontinuerande av kortikosteroider eller immunomodulatorer presenteras i tabell 20.

Tabell 19 Pediatriisk CD studie PCDAI Klinisk remission och svar			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka N = 93	Lågdos 20/10 mg varannan vecka N = 95	P värde*

Vecka 26			
Klinisk remission	38,7%	28,4%	0,075
Kliniskt svar	59,1%	48,4%	0,073
Vecka 52			
Klinisk remission	33,3%	23,2%	0,100
Kliniskt svar	41,9%	28,4%	0,038
* p värde för standarddos jämfört med lågdos.			

Tabell 20 Pediatrik CD studie Diskontinuering av kortikosteroider eller immunomodulerare och fistelremission			
	Standarddos 40/20 mg varannan vecka	Lågdos 20/10 mg varannan vecka	P värde¹
Diskontinuering kortikosteroider	N= 33	N=38	
Vecka 26	84,8%	65,8%	0,066
Vecka 52	69,7%	60,5%	0,420
Diskontinuering av immunomodulerare²	N=60	N=57	
Vecka 52	30,0%	29,8%	0,983
Fistelremission³	N=15	N=21	
Vecka 26	46,7%	38,1%	0,608
Vecka 52	40,0%	23,8%	0,303
¹ p värde för standarddos jämfört med lågdos. ² Immunosupprimerande behandling kunde endast avbrytas vid eller efter vecka 26 av prövaren om patienten ej nådde kriteriet för klinisk respons. ³ definierad som stängning av alla fistlar som var öppna vid baslinjen under minst 2 efterföljande post-baslinje besök.			

Statistiskt signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje till vecka 26 och 52 i BMI och längdtillväxt observerades för båda behandlingsgrupperna.

Statistiskt och kliniskt signifikanta ökningar (förbättringar) från baslinje observerades hos båda behandlingsgrupperna för livskvalitet-parametrarna (inklusive IMPACT III).

Ett hundra patienter (n=100) från den pediatrika CD-studien fortsatte in i en oblandad långtids-förlängningsstudie. Efter 5 år med adalimumabterapi var 74% (37/50) av de kvarvarande 50 patienterna i studien fortfarande i klinisk remission, och 92% (46/50) av patienterna visade fortfarande på kliniskt svar enligt PCDAI.

Pediatrika patienter med ulcerös kolit

Säkerhet och effekt för Humira utvärderades i en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie på 93 pediatrika patienter från 5 till 17 års ålder med måttlig till svår ulcerös kolit ("Mayo score" 6 till 12 med subscore för endoskopi på 2 till 3 poäng, bekräftat med centralt avläst endoskopi) som hade ett otillräckligt

svar på eller inte tolererade konventionell behandling. Cirka 16 % av patienterna i studien hade sviktat på tidigare anti-TNF-behandling. Patienter som fick kortikosteroider vid inskrivningen i studien tilläts trappa ned behandlingen med kortikosteroider efter vecka 4.

Under induktionsperioden för studien randomiserades 77 patienter i förhållandet 3:2 till dubbelblind behandling med Humira vid en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2; eller en induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2. Båda grupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6. Efter en ändring av studiens utformning fick de återstående 16 patienterna som rekryterades under induktionsperioden öppen behandling med Humira med induktionsdosen 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2.

Vecka 8 randomiserades 62 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt partiell "Mayo score" (Partial Mayo Score, PMS, definierat som en minskning av PMS ≥ 2 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) i lika antal till att få dubbelblind underhållsbehandling med Humira i en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka, eller en underhållsdos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka. Före en ändring av studiedesignen randomiserades ytterligare 12 patienter som uppvisade kliniskt svar enligt PMS till att få placebo, men de ingick inte i den konfirmerande analysen av effekt.

Sjukdomsutbrott definierades som en ökning av PMS på minst 3 poäng (för patienter med PMS på 0 till 2 vecka 8), minst 2 poäng (för patienter med PMS på 3 till 4 vecka 8), eller minst 1 poäng (för patienter med PMS på 5 till 6 vecka 8).

Patienter som uppfyllde kriterierna för sjukdomsutbrott vid eller efter vecka 12 randomiserades till att få en åter-induktionsdos på 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) eller en dos på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) och fortsatte att ta sin respektive underhållsdosregim efteråt.

Effektresultat

De ko-primära effektmåten i studien var klinisk remission enligt PMS (definierat som PMS ≤ 2 och ingen individuell subscore > 1) vecka 8 och klinisk remission enligt fullständig "Mayo score" (Full Mayo Score, FMS) (definierat som en "Mayo score" ≤ 2 och ingen individuell subscore > 1) vecka 52 hos patienter som uppnått kliniskt svar enligt PMS vecka 8.

Kliniska remissionsfrekvenser enligt PMS vid vecka 8 för patienter i var och en av de dubbelblinda Humira-induktionsgrupperna redovisas i tabell 21.

Tabell 21: Klinisk remission enligt PMS vid 8 veckor

	Humira^a Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Humira^{b, c} Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2		
^b Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2		
^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2		
Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6		
Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoint		

Vid vecka 52 bedömdes klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-responders, kliniskt svar enligt FMS (definierat som en minskning av "Mayo score" ≥ 3 poäng och ≥ 30 % från baslinjen) hos vecka 8-responders, slemhinneläkning (definierat som "Mayo subscore" för endoskopi ≤ 1) hos vecka 8-responders, klinisk remission enligt FMS hos vecka 8-remittenter, och andelen patienter med kortikosteroidfri remission enligt FMS hos vecka 8-responders hos patienter som fick Humira vid de dubbelblinda maximala underhållsdoserna på 40 mg varannan vecka (0,6 mg/kg) och maximalt 40 mg varje vecka (0,6 mg/kg) (tabell 22).

Tabell 22: Effekresultat vid 52 veckor

	Humira^a Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Humira^b Maximalt 40 mg varje vecka N = 31
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-responders	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinisk respons hos vecka 8 PMS-responders	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Slemhinneläkning hos vecka 8 PMS-responders	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinisk remission hos vecka 8 PMS-remittenter	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Kortikosteroidfri remission hos vecka 8 PMS-responders ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka ^b Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka ^c Hos patienter som fick samtidig behandling med kortikosteroider vid baslinjen Obs: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Ytterligare utforskande effekt-endpoints inkluderade kliniskt svar enligt PUCAI (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) (definierat som en minskning av PUCAI ≥ 20 poäng från baslinjen) och klinisk remission enligt PUCAI (definierat som PUCAI < 10) vecka 8 och vecka 52 (tabell 23).

Tabell 23: Utforskande endpoint-resultat enligt PUCAI		
	Vecka 8	
	Humira^a Maximalt 160 mg vecka 0/placebo vecka 1 N = 30	Humira^{b, c} Maximalt 160 mg vecka 0 och vecka 1 N = 47
Klinisk remission enligt PUCAI	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Kliniskt svar enligt PUCAI	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	Vecka 52	
	Humira^d Maximalt 40 mg varannan vecka N = 31	Humira^e Maximalt 40 mg varje vecka N = 31
	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)

Klinisk remission enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders		
Kliniskt svar enligt PUCAI hos vecka 8 PMS-responders	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0, placebo vecka 1 och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^b Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^c Inte inkluderat en öppen induktionsdos av Humira 2,4 mg/kg (maximalt 160 mg) vecka 0 och vecka 1, och 1,2 mg/kg (maximalt 80 mg) vecka 2 ^d Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka ^e Humira 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka Obs 1: Båda induktionsgrupperna fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) vecka 4 och vecka 6 Obs 2: Patienter med saknade värden vecka 8 ansågs inte ha uppfyllt endpoints Obs 3: Patienter med saknade värden vecka 52 eller som randomiserades till att få åter-induktions- eller underhållsbehandling ansågs vara icke-responders för vecka 52-endpoints		

Av de Humira-behandlade patienterna som fick åter-induktionsbehandling under underhållsperioden, hade 2/6 (33 %) uppnått kliniskt svar enligt FMS vecka 52.

Livskvalitet

Kliniskt meningsfulla förbättringar från baslinjen observerades i IMPACT III och i resultaten för vårdgivarens arbetsproduktivitet och aktivitetsförsämring (Work Productivity and Activity Impairment - WPAI) för de grupper som behandlades med Humira.

Kliniskt meningsfulla ökningar (förbättring) från baslinjen i längdtillväxt observerades för de grupper som behandlades med adalimumab, och kliniskt betydelsefulla ökningar (förbättring) från baslinjen i BMI observerades för patienter som fick den höga underhållsdosen på maximalt 40 mg (0,6 mg/kg) varje vecka.

Pediatriska patienter med uveit

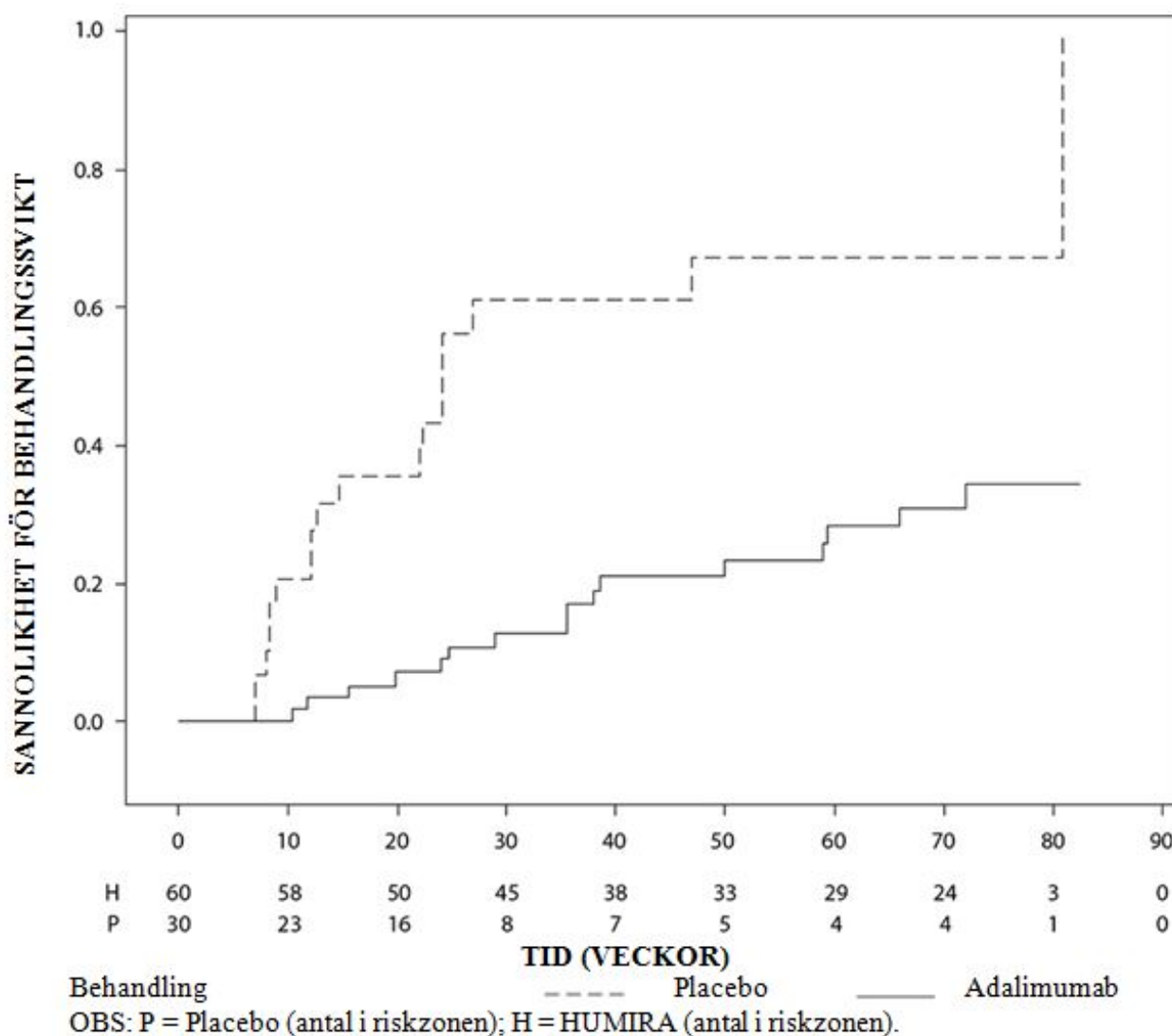
Humiras säkerhet och effekt utvärderades i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad studie med 90 pediatriska patienter från 2 till < 18 års ålder med aktiv JIA-associerad icke-infektiös främre uveit och som inte svarat på minst 12 veckors behandling med metotrexat. Patienterna fick antingen placebo eller 20 mg adalimumab (vid < 30 kg) eller 40 mg adalimumab (vid ≥ 30 kg) varannan vecka i kombination med deras baslinjedos av metotrexat.

Den primära endpointen var "tid till behandlingssvikt". Kriterierna för behandlingssvikt var försämring eller fortsatt oförbättrad okulär inflammation, delvis förbättring med utveckling av bibehållen okulär komorbiditet eller försämring av okulär komorbiditet, ej tillåten användning av samtidig medicinering och behandlingsuppehåll under en längre period.

Kliniskt svar

Adalimumab fördröjde signifikant tiden till behandlingssvikt i jämförelse med placebo (se figur 2, $P < 0,0001$ från log rank test). Mediantiden till behandlingssvikt var 24,1 veckor för patienter som behandlades med placebo, medan mediantiden till behandlingssvikt för patienter som behandlades med adalimumab inte gick att fastställa eftersom mindre än hälften av dessa patienter upplevde behandlingssvikt. Adalimumab minskade signifikant risken för behandlingssvikt med 75 % jämfört med placebo, vilket framgår av hazardkvoten (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor som summerar tid till behandlingssvikt i studien på pediatrik uveit



Farmakokinetik

Absorption och distribution

Efter subkutan administrering av en singeldos på 40 mg var absorptionen och distributionen av adalimumab långsam och högsta serumkoncentrationen nåddes cirka 5 dagar efter administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten beräknat från tre studier efter administrering av 40 mg adalimumab av en subkutan singeldos var 64 %. Efter administrering av intravenösa singeldoser i intervallet 0,25 till 10 mg/kg var koncentrationerna dosproportionella. Efter doser på 0,5 mg/kg (~ 40 mg) varierade clearance från 11 till 15 ml/timme, distributionsvolymen (V_{ss}) varierade mellan 5 till 6 liter och medelvärdet för terminal halveringstid var 2 veckor. Koncentrationen av adalimumab i synovialvätska från ett flertal patienter med reumatoid artrit varierade mellan 31-96 % av koncentrationen i serum.

Efter subkutan administrering av 40 mg adalimumab varannan vecka hos vuxna reumatoid artrit (RA) patienter var medelvärdet för de lägsta steady-state medelkoncentrationerna ca 5 µg/ml (utan samtidig metotrexat) och 8 till 9 µg/ml (med samtidig metotrexat). Dalvärden för adalimumab i serum vid steady-state ökade grovt räknat proportionellt med dosen efter subkutan tillförsel av 20, 40 och 80 mg varannan vecka och vid varje vecka.

Hos vuxna patienter med psoriasis var medelvärde för dalkoncentrationen vid steady-state 5 µg/ml under behandling med adalimumab 40 mg varannan vecka som monoterapi.

Hos vuxna patienter med hidradenitis suppurativa ger en dos av 160 mg Humira vid vecka 0 följt av 80 mg vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 7 till 8 µg/ml vid vecka 2 och vecka 4. Medelvärde för dalkoncentrationen vid steady state vid vecka 12 till och med vecka 36 var ungefär 8 till 10 µg/ml vid behandling med adalimumab 40 mg varje vecka.

Adalimumabexponeringen hos ungdomar med HS predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering baserad på farmakokinetik hos andra pediatrika patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Den rekommenderade doseringen för ungdomar med HS är 40 mg varannan vecka. Eftersom exponeringen för adalimumab kan påverkas av kroppsvikten, kan ungdomar med en högre kroppsvikt och otillräckligt behandlingssvar dra nytta av att få den rekommenderade vuxendosen på 40 mg varje vecka.

Hos patienter med Crohns sjukdom ger laddningsdosen 80 mg Humira vid vecka 0 följt av 40 mg Humira vecka 2 dalkoncentrationer av serum adalimumab på ungefär 5,5 µg/ml under induktionsperioden. En laddningsdos av 160 mg Humira vid vecka 0 följt av 80 mg Humira vecka 2 ger dalkoncentrationer av adalimumab i serum på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Ett medelvärde för dalkoncentrationen vid steady state på ungefär 7 µg/ml sågs hos patienter med Crohns sjukdom som fick en underhållsdos av 40 mg Humira varannan vecka.

Hos pediatrika patienter med måttlig till svår CD, var den öppna induktionsdosen av adalimumab 160/80 mg respektive 80/40 mg vid vecka 0 och 2, beroende på en kroppsviktsgräns över/under 40 kg. Vid vecka 4 randomiserades patienterna 1:1 baserat på kroppsvikt till underhållsbehandlingsgrupper med antingen standarddos (40/20 mg varannan vecka) eller lågdos (20/10 mg varannan vecka). Medelvärde (±SD) för dalkoncentrationen av adalimumab i serum som uppnåddes vid vecka 4 var 15,7±6,6 µg/ml för patienter ≥40 kg (160/80 mg) och 10,6±6,1 µg/ml för patienter <40 kg (80/40 mg).

För patienter som stod kvar på sin randomiseringsbehandling var dal-medelvärde (±SD) för adalimumab vid vecka 52 9,5±5,6 µg/ml för standarddosgruppen och 3,5±2,2 µg/ml för lågdosgruppen. Dalkoncentrationernas medelvärde bibehölls hos patienter som fortsatte med adalimumab-behandling varannan vecka under 52 veckor. För patienter som hade doseskalat från varannan vecka till varje vecka, var medel serumkoncentrationer (±SD) av adalimumab vid vecka 52; 15,3±11,4 µg/ml (40/20 mg, varje vecka) och 6,7±3,5 µg/ml (20/10 mg, varje vecka).

Hos patienter med ulcerös kolit uppnåddes med en laddningsdos på 160 mg Humira Vecka 0 följt av 80 mg Humira Vecka 2 dalkoncentrationer av adalimumab på ungefär 12 µg/ml under induktionsperioden. Medeldalvärden vid steady-state på ungefär 8 µg/ml sågs hos patienter med ulcerös kolit som fick underhållsdosering med Humira 40 mg varannan vecka.

Efter den subkutana administreringen av den kroppsviktsbaserade dosen på 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varannan vecka till pediatrika patienter med ulcerös kolit var den genomsnittliga dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state 5,01 ± 3,28 µg/ml vecka 52. För patienter som fick 0,6 mg/kg (maximalt 40 mg) varje vecka var den genomsnittliga (± SD) dalkoncentrationen av adalimumab i serum vid steady state 15,7 ± 5,60 µg/ml vecka 52.

Hos vuxna patienter med uveit gav en startdos av 80 mg adalimumab vecka 0 följt av 40 mg adalimumab varannan vecka med början vecka 1 ett medelvärde för steady state-koncentrationen på ungefär 8 till 10 µg/ml.

Adalimumabexponeringen hos pediatrika patienter med uveit predikterades med hjälp av populationsbaserad farmakokinetisk modellering och simulering, baserad på farmakokinetik hos andra pediatrika patienter över flera indikationer (pediatrisk psoriasis, juvenil idiopatisk artrit, pediatrisk Crohns sjukdom och entesitrelaterad artrit). Inga kliniska exponeringsdata finns tillgängliga för användning av en laddningsdos hos barn < 6 år. Den predikterade exponeringen tyder på att utan metotrexat kan en laddningsdos leda till initialt förhöjd systemisk exponering.

Populationsbaserad farmakokinetisk och farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering och simulering predikterade jämförbar exponering och effekt av adalimumab hos patienter som behandlades med 80 mg varannan vecka jämfört med 40 mg varje vecka (inklusive vuxna patienter med RA, HS, UC, CD eller Ps, ungdomar med HS och pediatrika patienter ≥ 40 kg med CD och UC).

Exponerings-responsförhållande hos pediatrika patienter

Baserat på data från kliniska studier hos patienter med JIA (pJIA och ERA), fastställdes ett exponerings-responssamband mellan plasmakoncentrationer och PedACR 50 respons. Plasmakoncentrationen av adalimumab som ger halva den maximala sannolikheten för PedACR 50 respons (EC50) var 3 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Exponerings-responsförhållanden mellan koncentrationen av adalimumab och effekt hos pediatrika patienter med svår kronisk plackpsoriasis fastställdes för PASI 75 respektive PGA "utläkt" eller "minimal". PASI 75 och PGA "utläkt" eller "minimal" ökade med ökande koncentrationer av adalimumab, båda med en liknande EC50 på cirka 4,5 µg/ml (95% CI 0,4-47,6 respektive 1,9-10,5).

Eliminering

Populationsbaserade farmakokinetiska analyser med data från mer än 1300 RA patienter visade en tendens till högre synbar clearance med ökande kroppsvikt. Efter justering för viktskillnader, verkade skillnader i kön och ålder ha minimal effekt på adalimumabs clearance. Serumnivåerna av fritt adalimumab (inte bundet till anti-adalimumab antikroppar, AAA) observerades vara lägre hos patienter med mätbara AAA.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Humira har inte studerats hos denna patientpopulation.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende toxicitet efter en singeldos och efter upprepad dosering, samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En embryo-fetal utvecklingstoxicitets-/perinatal utvecklingsstudie har utförts på cynomolgusapor med doser på 0, 30 och 100 mg/kg (9-17 apor/grupp) och inga tecken på fosterskador beroende av adalimumab, kunde påvisas. Varken carcinogenicitetsstudier eller standardbedömning av fertilitet och postnatal toxicitet har genomförts med adalimumab, på grund av att lämpliga modeller saknas för en antikropp med begränsad korsreaktivitet med gnagar-TNF och bildandet av neutraliserande antikroppar i gnagare.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje 0,8 ml endos förfylld spruta innehåller 80 mg adalimumab.

Humira 80 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje 0,8 ml endos förfylld injektionspenna innehåller 80 mg adalimumab.

Adalimumab är en rekombinant human monoklonal antikropp producerad i CHO (Chinese Hamster Ovary-celler).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas, ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Adalimumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda sprutan eller den förfyllda injektionspennan i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

En Humira förfylld spruta eller förfylld injektionspenna kan förvaras vid rumstemperatur upp till högst 25°C under en period upp till 14 dagar. Sprutan eller injektionspennan måste skyddas från ljus och kasseras om den ej används inom 14-dagarsperioden.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 80 mg Klar, genomskinlig lösning

1 styck förfylld injektionspenna, 6114:20, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 80 mg Klar, genomskinlig lösning

1 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*