

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Humira® (Adalimumab)

– neu zugelassene Indikation –

Indikation

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

Bewertung

Adalimumab kann bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren nach 26 Wochen zur klinischen Remission des Morbus Crohn (MC) führen. Nach 52 Wochen nimmt die Aktivität des MC aber wieder zu. Bei therapieresistentem MC im Kindesalter kann Adalimumab ein Mittel der Reserve sein. Die Behandlung mit Adalimumab sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung des MC eingeleitet und überwacht werden. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen (bakterielle und virale Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen, erhöhte Suszeptibilität gegenüber tuberkulösen Neuinfektionen) und die hohen Kosten sind zu beachten. Wenn eine Behandlung nach 12 Wochen kein Ansprechen auf die Therapie zeigt, ist eine Weiterbehandlung nicht gerechtfertigt.

Pharmakologie und klinische Studien

Adalimumab bindet spezifisch an den an der Pathogenese beteiligten Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert.

Adalimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Induktions- und Dauertherapie zu evaluieren. Es wurden 192 Kinder im Alter von 6 bis einschließlich 17 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem MC (pädiatrischer MC-Aktivitätsindex(PCDAI)-Score > 30) eingeschlossen. Die Dosis war abhängig vom Körpergewicht (< 40 kg oder \geq 40 kg): Eingeschlossen wurden Patienten, bei denen eine konventionelle MC-Therapie (einschließlich einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum) nicht zum Behandlungserfolg geführt hatte, sowie Patienten, die unter der Therapie mit Infliximab einen Verlust des klinischen Ansprechens oder eine Unverträglichkeit entwickelt hatten. Alle Patienten erhielten eine offene Induktionstherapie mit Adalimumab s.c.: 160 mg in Woche 0 und 80 mg in Woche 2 für Patienten \geq 40 kg bzw. 80 mg und 40 mg für Patienten < 40 kg. In Woche 4 wurden 188 Patienten auf Basis ihres klinischen Ansprechens (PCDAI-Reduktion \geq 15 Punkte zur Woche 0) und vorheriger Therapie mit Infliximab (82/188, 43,6 %) randomisiert zwei Behandlungsgruppen zugeordnet. Die Gruppen erhielten doppelblind eine Erhaltungstherapie mit Adalimumab, entweder hoch- (40 mg oder 20 mg je nach KG \geq 40 kg oder < 40 kg; n = 93) oder niedrigdosiert (20 mg oder 10 mg je nach KG \geq 40 kg oder < 40 kg; n = 95), alle 14 Tage über 48 Wochen. Primärer Endpunkt war die klinische Remission in Woche 26, definiert als PCDAI-Score \leq 10. In Woche 26 waren 63 Patienten (33,5 %) in klinischer Remission ohne signifikante Differenz zwischen der Hoch- und Niedrigdosisgruppe (36/93 [38,7 %] vs. 27/95 [28,4 %]; p = 0,075). Die Daten zur Sicherheit entsprachen dem Sicherheitsprofil aus anderen Indikationen (s. u.).

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Atemwegsinfektionen, Leukopenie (einschl. Neutropenie und Agranulozytose), Lipide erhöht, Kopf-, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Leberenzyme erhöht, muskuloskeletale Schmerzen, Hautausschlag, Reaktion an der Injektionsstelle.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): systemische und intestinale Infektionen, Haut-, Weichteil-, Ohr-, Mund-, Genitaltrakt-, Harnwegs-, Pilzinfektionen, gutartiges Neoplasma, Hautkrebs, Thrombozytopenie, Leukozytose, Allergien, Hypo-, Hyperkaliämie, Harnsäure erhöht, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Migräne, Lumbago-Ischias-Syndrom, Sehvermögen eingeschränkt, Konjunktivitis, Schwindel, Tachykardie, Blutdruck erhöht, Flush, Hämatome, Husten, Asthma, Dyspnoe, gastrointestinale Blutungen, Dyspepsie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Sicca-Syndrom, Pruritus, Urtikaria, Muskelkrämpfe, Hämaturie, eingeschränkte Nierenfunktion, Brustschmerzen, Ödeme, Koagulations- und Blutungsstörungen, Nachweis von Autoantikörpern, LDH erhöht, beeinträchtigte Wundheilung.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Tuberkulose, opportunistische, neurologische, Augen-, Gelenkinfektionen, Lymphom, solide Organumoren, Melanom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Dehydratisierung, Tremor, Blepharitis, Anschwellen des Auges, Doppelsehen, Taubheit, Tinnitus, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, COPD, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtsoedem, Cholezystitis, Cholelithiasis, erhöhte Bilirubinwerte, Fettleber, nächtliches Schwitzen, Narbenbildung, Rhabdomyolyse, Nykturie, erektile Dysfunktion.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Panzytopenie, Herzstillstand, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma, systemischer Lupus erythematosus.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen: Die gleichzeitige Anwendung von Adalimumab mit anderen Biologika (z. B. Anakinra und Abatacept) oder anderen TNF α -Antagonisten wird aufgrund des möglichen erhöhten Infektionsrisikos und anderer möglicher pharmakologischer Interaktionen nicht empfohlen.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen wie Sepsis und opportunistische Infektionen. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV).

Warnhinweise: Patienten, die mit TNF α -Blockern behandelt werden, sind für schwere Infektionen empfänglicher. Eine beeinträchtigte Lungenfunktion kann das Risiko für die Entwicklung von Infektionen erhöhen. Patienten müssen daher im Hinblick auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, vor, während und nach Behandlung mit Adalimumab engmaschig überwacht werden. Da die Elimination von Adalimumab bis zu fünf Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Bei mit TNF α -Blockern behandelten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 22 Jahre) wurden maligne Erkrankungen, von denen einige tödlich waren, berichtet. Annähernd die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die anderen Fälle stellten eine Vielzahl verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann daher unter der Behandlung mit TNF α -Blockern ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden (Möglichkeit der Induktion maligner Lymphome, insbesondere bei Kombinationstherapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin).

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Humira® (Adalimumab)	
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung für Kinder < 6 Jahre.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
Anwendung bei Schwangeren	Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Nachdrücklich wird empfohlen, geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen.
Anwendung bei Stillenden	Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Adalimumab mindestens fünf Monate lang nicht stillen.

Dosierung und Kosten

Humira® (Adalimumab)		
Darreichungsform	Dosis ¹	Kosten für 12 Wochen [€] ²
Injektionslösung in Durchstechflasche, Fertipen, Fertigspritze	< 40 kg KG³ Woche 0: 40 mg s.c. Woche 2: 20 mg s.c. danach: 20 mg s.c. alle 2 Wochen	6513,71 ⁴
	≥ 40 kg KG³ Woche 0: 80 mg s.c. Woche 2: 40 mg s.c. danach: 40 mg s.c. alle 2 Wochen	6508,12 ⁵

Stand Lauertaxe: 15.03.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; ³ist ein schnelleres Ansprechen auf die Therapie erforderlich, kann jeweils die doppelte Dosis verabreicht werden, allerdings sollte beachtet werden, dass dies das Risiko für unerwünschte Ereignisse während der Therapieeinleitung erhöhen kann; ⁴Durchstechflasche; ⁵Fertigspritze.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Humira®](#), erschienen am 04.02.2013.