

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Humira® (Adalimumab)

– neu zugelassene Indikation –

### Indikation

Humira® ist in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira® kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat (MTX) oder, wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

### Bewertung

**Adalimumab führt wie alle DMARDs nicht zur Heilung der JIA. Es kann aber eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses (radiologische Progression, fortschreitende Gelenkzerstörung) erzielt werden. Vergleichende Untersuchungen zu anderen biologischen DMARDs fehlen. Die Behandlung mit Adalimumab sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der JIA 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 nach 12 Wochen keine Besserung erzielt wird, ist eine Weiterbehandlung nicht gerechtfertigt.**

### Pharmakologie und klinische Studien

Adalimumab bindet spezifisch an den an der Pathogenese der JIA beteiligten Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) und neutralisiert dessen biologische Funktion, indem es die Interaktion mit den zellständigen p55- und p75-TNF-Rezeptoren blockiert. Sicherheit und Wirksamkeit von Adalimumab wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie an 171 Kindern (4–17 Jahre) mit polyartikulärer JIA untersucht. Im ersten Teil der Studie (offene Einleitungsphase) erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen: MTX-behandelte (n = 85) oder nicht MTX-behandelte (n = 86), die über 16 Wochen alle zwei Wochen Adalimumab erhielten. Hierbei waren 144 (84,2 %) Responder (PedACR30<sup>1</sup>-Ansprechen [sekundärer Endpunkt]). 8 Patienten (9 %) der MTX-Behandelten und 19 (22 %) der nicht MTX-Behandelten erreichten keine PedACR30-Response. Dies zeigt, dass bei einigen Individuen die Monotherapie mit Adalimumab hinsichtlich einer adäquaten PedACR30-Response nicht wirksam war. Von den 144 PedACR30-Respondern nahmen 133 an der doppelblinden Studienphase teil und erhielten jede zweite Woche entweder Adalimumab oder Placebo für 32 Wochen oder bis zum Wiederaufflammen der Erkrankung (primärer Endpunkt). Kinder, denen Adalimumab verabreicht wurde, wiesen ein signifikant niedrigeres Aufflammen der Erkrankung auf als die, denen Placebo appliziert wurde: ohne MTX 43,3 % vs. 71,4 %, p = 0,031; mit MTX 36,8 % vs. 64,9 %, p = 0,015.

### 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 + intestinale Infektionen, Haut- Weichteil-, Ohr-, Mund-, Genitaltrakt-, Harnwegs-, Pilzinfektionen, gutartiges Neoplasma, Hautkrebs, Thrombozytopenie, Leukozytose, Allergien, Hypo-, Hyperkaliämie, Harnsäure erhöht, Hypokalzämie, -phosphatämie, Hyperglykämie, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Migräne, Lumbago-Ischias-Syndrom, Sehvermögen eingeschränkt, Konjunktivitis, Schwindel, Tachykardie, RR 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, Doppeltsehen, Taubheit, Tinnitus, Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, COPD, interstielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, Pankreatitis, Dysphagie, Gesichtssödeme, Cholecystitis, -lithiasis, erhöhte Bilirubinwerte, Fettleber, nächtliches Schwitzen, Narbenbildung, Rhabdomyolyse, Nykturie, erektile Dysfunktion. **Selten** ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ): Panzytopenie, Herzstillstand, arterieller Gefäßverschluss, Thrombophlebitis, Aortenaneurysma, systemischer Lupus erythematodes.

<sup>1</sup>Kriterien des American College of Rheumatology für Krankheitsverlauf der JIA

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Adalimumab wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, polyartikulärer JIA und Psoriasis-Arthritis sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Methotrexat untersucht. Die Bildung von Antikörpern war bei gleichzeitiger Anwendung von Adalimumab und Methotrexat niedriger als unter Monotherapie. Die Anwendung von Adalimumab ohne Methotrexat führte zu einer gesteigerten Bildung von Antikörpern, einer erhöhten Clearance und einer verminderten Wirksamkeit von Adalimumab.

**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 $\alpha$ -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 5 Monate dauern kann, sollte die Überwachung über diesen Zeitraum fortgesetzt werden.

Bei mit TNF $\alpha$ -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 Vielfalt verschiedener maligner Erkrankungen dar und umfassten auch seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit Immunsuppression in Verbindung gebracht werden. Bei Kindern und Jugendlichen kann unter der Behandlung mit TNF $\alpha$ -Blockern ein Risiko für die Entwicklung maligner Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Humira® (Adalimumab)	
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Keine Zulassung für Kinder < 4 Jahre.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Adalimumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Keine Dosisempfehlung möglich.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Anwendung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Nachdrücklich wird empfohlen, geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mind. 5 Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Da humane Immunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der letzten Gabe von Adalimumab mindestens 5 Monate lang nicht stillen.

## Dosierung und Kosten

Humira® (Adalimumab)		
Darreichungsform	Dosis <sup>1,2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Injektionslösung in Durchstechflasche, Fertipen, Fertigspritze	alle 2 Wochen s.c. + evtl. MTX: 4–12 Jahre: 24 mg/m <sup>2</sup> KOF <sup>4</sup> 13–17 Jahre: 40 mg	21.690,91 <sup>5,6</sup> + evtl. MTX 19.707,39 <sup>7</sup> + evtl. MTX

Stand Lauerntaxe: 01.08.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>das Fortsetzen der Therapie nach 12 Behandlungswochen ohne klin. Ansprechen sollte nochmals überdacht werden; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (bei Durchstechflasche nur ein Präparat); gesetzl. Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>max. Einzeldosis 40 mg; <sup>5</sup>Durchstechflasche; <sup>6</sup>Kostenberechnung für 30 kg schweres + 130 cm großes Kind nach Dosistabelle für Kinder 4–12 Jahre der Fachinformation; <sup>7</sup>Pen.

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®](#) vom 19.05.2011.