1.6.2.2 欧州における添付文書

Humira 40 mg/0.8 mL solution for injection for paediatric use（原文）
Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe（原文）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Humira 40 mg/0.8 ml solution for injection for paediatric use.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 0.8 ml single dose vial contains 40 mg of adalimumab.

Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody expressed in Chinese Hamster Ovary cells.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.

Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Juvenile idiopathic arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Humira in combination with methotrexate is indicated for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis, in patients from the age of 2 years who have had an inadequate response to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate (for the efficacy in monotherapy see section 5.1). Humira has not been studied in patients aged less than 2 years.

Enthesitis-related arthritis

Humira is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy (see section 5.1).

Paediatric plaque psoriasis

Humira is indicated for the treatment of severe chronic plaque psoriasis in children and adolescents from 4 years of age who have had an inadequate response to or are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapies.

Paediatric Crohn's disease

Humira is indicated for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease in paediatric patients (from 6 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including primary nutrition therapy and a corticosteroid and/or an immunomodulator, or who are intolerant to or have contraindications for such therapies.

4.2 Posology and method of administration

Humira treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditons for which Humira is indicated. Patients treated with Humira should be given the special alert card.

After proper training in injection technique, patients may self-inject with Humira if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary.

Posology

Paediatric population

Juvenile idiopathic arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 2 to 12 years of age

The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, aged 2-12 years, is 24 mg/m² body surface area up to a maximum single dose of 20 mg adalimumab (for patients aged 2-<4) and up to a maximum single dose of 40 mg adalimumab (for patients aged 4-12) administered every other week via subcutaneous injection. The volume for injection is selected based on the patients' height and weight (Table 1).

Table 1. Humira Dose in Millilitres (ml) by Height and Weight of Patients for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Enthesitis-Related Arthritis

Height (cm)	Total Body Weight (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

*Maximum single dose is 40 mg (0.8 ml)

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 13 years of age

For patients from 13 years of age, a dose of 40 mg is administered every other week regardless of body surface area.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

There is no relevant use of Humira in patients aged less than 2 years for this indication.

Enthesitis-related arthritis

The recommended dose of Humira for patients with enthesitis-related arthritis 6 years of age and older is 24 mg/m² body surface area up to a maximum single dose of 40 mg adalimumab administered every other week via subcutaneous injection. The volume for injection is selected based on the patients' height and weight (Table 1).

Humira has not been studied in patients with enthesitis-related arthritis aged less than 6 years.

Paediatric plaque psoriasis

The recommended Humira dose is 0.8 mg per kg body weight (up to a maximum of 40 mg per dose) administered subcutaneously weekly for the first two doses and every other week thereafter. Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully considered in a patient not responding within this time period.

If retreatment with Humira is indicated, the above guidance on dose and treatment duration should be followed.

The safety of Humira in paediatric patients with plaque psoriasis has been assessed for a mean of 13 months.

There is no relevant use of Humira in children aged less than 4 years for this indication.

The volume for injection is selected based on the patients' weight (Table 2).

Table 2: Humira Dose in Milliliters (mL) by Weight for Patients with Paediatric Psoriasis

Body Weight (kg)	Paediatric Psoriasis Dose
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Paediatric Crohn's disease

Paediatric Crohn's disease patients < 40 kg:

The recommended Humira induction dose regimen for paediatric subjects with moderately to severely active Crohn's disease is 40 mg at Week 0 followed by 20 mg at Week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 80 mg at Week 0 (dose can be administered as two injections in one day), 40 mg at Week 2 can be used, with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose.

After induction treatment, the recommended dose is 20 mg every other week via subcutaneous injection. Some subjects who experience insufficient response may benefit from an increase in dosing frequency to 20 mg Humira every week.

Paediatric Crohn's disease patients ≥ 40 kg:

The recommended Humira induction dose regimen for paediatric subjects with moderately to severely active Crohn's disease is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg at Week 2. In case there is a need for a

more rapid response to therapy, the regimen 160 mg at Week 0 (dose can be administered as four injections in one day or as two injections per day for two consecutive days), 80 mg at Week 2 can be used, with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose.

After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Some subjects who experience insufficient response may benefit from an increase in dosing frequency to 40 mg Humira every week.

Continued therapy should be carefully considered in a subject not responding by Week 12.

There is no relevant use of Humira in children aged less than 6 years for this indication.

Renal and/or hepatic impairment

Humira has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Method of administration

Humira is administered by subcutaneous injection. Full instructions for use are provided in the package leaflet.

A 40 mg pen and a 40 mg prefilled syringe are also available for patients to administer a full 40 mg dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active tuberculosis or other severe infections such as sepsis, and opportunistic infections (see section 4.4).

Moderate to severe heart failure (NYHA class III/IV) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infections

Patients taking TNF-antagonists are more susceptible to serious infections. Impaired lung function may increase the risk for developing infections. Patients must therefore be monitored closely for infections, including tuberculosis, before, during and after treatment with Humira. Because the elimination of adalimumab may take up to four months, monitoring should be continued throughout this period.

Treatment with Humira should not be initiated in patients with active infections including chronic or localized infections until infections are controlled. In patients who have been exposed to tuberculosis and patients who have travelled in areas of high risk of tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis, the risk and benefits of treatment with Humira should be considered prior to initiating therapy (see *Other opportunistic infections*).

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Humira, should be monitored closely and undergo a complete diagnostic evaluation. Administration of Humira should be discontinued if a patient develops a new serious infection or sepsis, and appropriate antimicrobial or

antifungal therapy should be initiated until the infection is controlled. Physicians should exercise caution when considering the use of Humira in patients with a history of recurring infection or with underlying conditions which may predispose patients to infections, including the use of concomitant immunosuppressive medications.

Serious infections

Serious infections, including sepsis, due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, parasitic, viral, or other opportunistic infections such as listeriosis, legionellosis and pneumocystis have been reported in patients receiving Humira.

Other serious infections seen in clinical trials include pneumonia, pyelonephritis, septic arthritis and septicaemia. Hospitalisation or fatal outcomes associated with infections have been reported.

Tuberculosis

Tuberculosis, including reactivation and new onset of tuberculosis, has been reported in patients receiving Humira. Reports included cases of pulmonary and extra-pulmonary (i.e. disseminated) tuberculosis.

Before initiation of therapy with Humira, all patients must be evaluated for both active or inactive ("latent") tuberculosis infection. This evaluation should include a detailed medical assessment of patient history of tuberculosis or possible previous exposure to people with active tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests (i.e. tuberculin skin test and chest X-ray) should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct and results of these tests are recorded in the patient alert card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Humira therapy must not be initiated (see section 4.3).

In all situations described below, the benefit/risk balance of therapy should be very carefully considered.

If latent tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted.

If latent tuberculosis is diagnosed, appropriate treatment must be started with anti-tuberculosis prophylaxis treatment before the initiation of Humira, and in accordance with local recommendations.

Use of anti-tuberculosis prophylaxis treatment should also be considered before the initiation of Humira in patients with several or significant risk factors for tuberculosis despite a negative test for tuberculosis and in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Despite prophylactic treatment for tuberculosis, cases of reactivated tuberculosis have occurred in patients treated with Humira. Some patients who have been successfully treated for active tuberculosis have redeveloped tuberculosis while being treated with Humira.

Patients should be instructed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of a tuberculosis infection (e.g., persistent cough, wasting/weight loss, low grade fever, listlessness) occur during or after therapy with Humira.

Other opportunistic infections

Opportunistic infections, including invasive fungal infections have been observed in patients receiving Humira. These infections have not consistently been recognised in patients taking TNF-antagonists and this resulted in delays in appropriate treatment, sometimes resulting in fatal outcomes.

For patients who develop the signs and symptoms such as fever, malaise, weight loss, sweats, cough, dyspnea, and/or pulmonary infiltrates or other serious systemic illness with or without concomitant shock an invasive fungal infection should be suspected and administration of Humira should be promptly discontinued. Diagnosis and administration of empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the care of patients with invasive fungal infections.

Hepatitis B reactivation

Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including Humira, who are chronic carriers of this virus (i.e. surface antigen positive). Some cases have had a fatal outcome. Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Humira. For patients who test positive for hepatitis B infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended.

Carriers of HBV who require treatment with Humira should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data from treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Humira should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

Neurological events

TNF-antagonists including Humira have been associated in rare instances with new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disease including multiple sclerosis and optic neuritis, and peripheral demyelinating disease, including Guillain-Barré syndrome. Prescribers should exercise caution in considering the use of Humira in patients with pre-existing or recent-onset central or peripheral nervous system demyelinating disorders; discontinuation of Humira should be considered if any of these disorders develop. There is a known association between intermediate uveitis and central demyelinating disorders. Neurologic evaluation should be performed in patients with non-infectious intermediate uveitis prior to the initiation of Humira therapy and regularly during treatment to assess for pre-existing or developing central demyelinating disorders.

Allergic reactions

Serious allergic reactions associated with Humira were rare during clinical trials. Non-serious allergic reactions associated with Humira were uncommon during clinical trials. Reports of serious allergic reactions including anaphylaxis have been received following Humira administration. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reaction occurs, administration of Humira should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Immunosuppression

In a study of 64 patients with rheumatoid arthritis that were treated with Humira, there was no evidence of depression of delayed-type hypersensitivity, depression of immunoglobulin levels, or change in enumeration of effector T-, B, - NK-cells, monocyte/macrophages, and neutrophils.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of malignancies including lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare. In the post marketing setting, cases of leukemia have been reported in patients treated with a TNF-antagonist. There is an increased background risk for lymphoma and leukemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing, highly active, inflammatory disease, which complicates the risk estimation. With the current knowledge, a possible risk for the development of lymphomas, leukemia, and other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded.

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-antagonists (initiation of therapy $\leq$ 18 years of age), including adalimumab in the post marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-antagonists cannot be excluded.

Rare postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been identified in patients treated with adalimumab. This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. Some of these hepatosplenic T-cell lymphomas with Humira have occurred in young adult patients on concomitant treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine used for inflammatory bowel disease. The potential risk with the combination of azathioprine or 6-mercaptopurine and Humira should be carefully considered. A risk for the development of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Humira cannot be excluded (see section 4.8).

No studies have been conducted that include patients with a history of malignancy or in whom treatment with Humira is continued following development of malignancy. Thus additional caution should be exercised in considering Humira treatment of these patients (see section 4.8).

All patients, and in particular patients with a medical history of extensive immunosuppressant therapy or psoriasis patients with a history of PUVA treatment should be examined for the presence of non-melanoma skin cancer prior to and during treatment with Humira. Melanoma and Merkel cell carcinoma have also been reported in patients treated with TNF-antagonists including adalimumab (see section 4.8).

In an exploratory clinical trial evaluating the use of another TNF-antagonist, infliximab, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, mostly in the lung or head and neck, were reported in infliximab-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Therefore, caution should be exercised when using any TNF-antagonist in COPD patients, as well as in patients with increased risk for malignancy due to heavy smoking.

With current data it is not known if adalimumab treatment influences the risk for developing dysplasia or colon cancer. All patients with ulcerative colitis who are at increased risk for dysplasia or colon carcinoma (for example, patients with long-standing ulcerative colitis or primary sclerosing cholangitis), or who had a prior history of dysplasia or colon carcinoma should be screened for dysplasia at regular intervals before therapy and throughout their disease course. This evaluation should include colonoscopy and biopsies per local recommendations.

Haematologic reactions

Rare reports of pancytopaenia including aplastic anaemia have been reported with TNF-antagonists. Adverse events of the haematologic system, including medically significant cytopoenia (e.g. thrombocytopaenia, leucopaenia) have been reported with Humira. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias

(e.g. persistent fever, bruising, bleeding, pallor) while on Humira. Discontinuation of Humira therapy should be considered in patients with confirmed significant haematologic abnormalities.

Vaccinations

Similar antibody responses to the standard 23-valent pneumococcal vaccine and the influenza trivalent virus vaccination were observed in a study in 226 adult subjects with rheumatoid arthritis who were treated with adalimumab or placebo. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Humira.

It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Humira therapy.

Patients on Humira may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. Administration of live vaccines to infants exposed to adalimumab in utero is not recommended for 5 months following the mother's last adalimumab injection during pregnancy.

Congestive heart failure

In a clinical trial with another TNF-antagonist worsening congestive heart failure and increased mortality due to congestive heart failure have been observed. Cases of worsening congestive heart failure have also been reported in patients receiving Humira. Humira should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Humira is contraindicated in moderate to severe heart failure (see section 4.3). Treatment with Humira must be discontinued in patients who develop new or worsening symptoms of congestive heart failure.

Autoimmune processes

Treatment with Humira may result in the formation of autoimmune antibodies. The impact of long-term treatment with Humira on the development of autoimmune diseases is unknown. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with Humira and is positive for antibodies against double-stranded DNA, further treatment with Humira should not be given (see section 4.8).

Concurrent administration of biologic DMARDS or TNF-antagonists

Serious infections were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF-antagonist, etanercept, with no added clinical benefit compared to etanercept alone. Because of the nature of the adverse events seen with the combination of etanercept and anakinra therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF-antagonists. Therefore, the combination of adalimumab and anakinra is not recommended. (See section 4.5).

Concomitant administration of adalimumab with other biologic DMARDS (e.g, anakinra and abatacept) or other TNF-antagonists is not recommended based upon the possible increased risk for infections, including serious infections and other potential pharmacological interactions. (See section 4.5).

Surgery

There is limited safety experience of surgical procedures in patients treated with Humira. The long half-life of adalimumab should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Humira should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken. There is limited safety experience in patients undergoing arthroplasty while receiving Humira.

Small bowel obstruction

Failure to respond to treatment for Crohn's disease may indicate the presence of fixed fibrotic stricture that may require surgical treatment. Available data suggest that Humira does not worsen or cause strictures.

Elderly

The frequency of serious infections among Humira treated subjects over 65 years of age (3.7%) was higher than for those under 65 years of age (1.5%). Some of those had a fatal outcome. Particular attention regarding the risk for infection should be paid when treating the elderly.

Paediatric population

See Vaccinations above.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Humira has been studied in rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis and psoriatic arthritis patients taking Humira as monotherapy and those taking concomitant methotrexate. Antibody formation was lower when Humira was given together with methotrexate in comparison with use as monotherapy. Administration of Humira without methotrexate resulted in increased formation of antibodies, increased clearance and reduced efficacy of adalimumab (see section 5.1).

The combination of Humira and anakinra is not recommended (see section 4.4 "Concurrent administration of biologic DMARDS or TNF-antagonists").

The combination of Humira and abatacept is not recommended (see section 4.4 "Concurrent administration of biologic DMARDS or TNF-antagonists").

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child bearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential are strongly recommended to use adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least five months after the last Humira treatment.

Pregnancy

For Humira, limited clinical data on exposed pregnancies are available

In a developmental toxicity study conducted in monkeys, there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity. Preclinical data on postnatal toxicity of adalimumab are not available (see section 5.3).

Due to its inhibition of TNFα, adalimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. Administration of adalimumab is not recommended during pregnancy.

Adalimumab may cross the placenta into the serum of infants born to women treated with adalimumab during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk for infection. Administration of live vaccines to infants exposed to adalimumab in utero is not recommended for 5 months following the mother's last adalimumab injection during pregnancy.

Breast feeding

It is not known whether adalimumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion.

However, because human immunoglobulins are excreted in milk, women must not breast-feed for at least five months after the last Humira treatment.

Fertility

Preclinical data on fertility effects of adalimumab are not available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Humira may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Vertigo and visual impairment may occur following administration of Humira (see Section 4.8)

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Humira was studied in 9,506 patients in pivotal controlled and open label trials for up to 60 months or more. These trials included rheumatoid arthritis patients with short term and long standing disease, juvenile idiopathic arthritis (polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis) as well as axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS), psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, hidradenitis suppurativa and uveitis patients. The pivotal controlled studies involved 6,089 patients receiving Humira and 3,801 patients receiving placebo or active comparator during the controlled period.

The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events during the double-blind, controlled portion of pivotal studies was 5.9% for patients taking Humira and 5.4% for control treated patients.

The most commonly reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and sinusitis), injection site reactions (erythema, itching, haemorrhage, pain or swelling), headache and musculoskeletal pain.

Serious adverse reactions have been reported for Humira. TNF-antagonists, such as Humira affect the immune system and their use may affect the body's defense against infection and cancer.
Fatal and life-threatening infections (including sepsis, opportunistic infections and TB), HBV reactivation and various malignancies (including leukaemia, lymphoma and HSTCL) have also been reported with use of Humira.

Serious haematological, neurological and autoimmune reactions have also been reported. These include rare reports of pancytopenia, aplastic anaemia, central and peripheral demyelinating events and reports of lupus, lupus-related conditions and Stevens-Johnson syndrome.

Paediatric population

Undesirable effects in paediatric patients

In general, the adverse events in paediatric patients were similar in frequency and type to those seen in adult patients.

Tabulated list of adverse reactions

The following list of adverse reactions is based on experience from clinical trials and on postmarketing experience and are displayed by system organ class and frequency in Table 3 below: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to< 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. The highest frequency seen among the various indications has been included. An asterisk (*) appears in the SOC column if further information is found elsewhere in sections 4.3, 4.4 and 4.8.

Table 3
Undesirable Effects

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Infections and infestations*	Very common	respiratory tract infections (including lower and upper respiratory tract infection, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis and pneumonia herpes viral)
	Common	systemic infections (including sepsis, candidiasis and influenza), intestinal infections (including gastroenteritis viral), skin and soft tissue infections (including paronychia, cellulitis, impetigo, necrotising fasciitis and herpes zoster), ear infections, oral infections (including herpes simplex, oral herpes and tooth infections), reproductive tract infections (including vulvovaginal mycotic infection), urinary tract infections (including pyelonephritis), fungal infections, joint infections
	Uncommon	neurological infections (including viral meningitis), opportunistic infections and tuberculosis (including coccidioidomycosis, histoplasmosis and mycobacterium avium complex infection), bacterial infections, eye infections, diverticulitis[1)]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)*	Common	skin cancer excluding melanoma (including basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma), benign neoplasm

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
	Uncommon	lymphoma**, solid organ neoplasm (including breast cancer, lung neoplasm and thyroid neoplasm), melanoma**
	Rare	leukaemia[1)]
	Not known	hepatosplenic T-cell lymphoma[1)] Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin)[1)]
Blood and the lymphatic system disorders*	Very common	leucopaenia (including neutropaenia and agranulocytosis), anaemia
	Common	leucocytosis, thrombocytopaenia
	Uncommon	idiopathic thrombocytopaenic purpura
	Rare	pancytopaenia
Immune system disorders*	Common	hypersensitivity, allergies (including seasonal allergy)
	Uncommon	sarcoidosis[1)], vasculitis
	Rare	anaphylaxis[1)]
Metabolism and nutrition disorders	Very common	lipids increased
	Common	hypokalaemia, uric acid increased, blood sodium abnormal, hypocalcaemia, hyperglycaemia, hypophosphataemia, dehydration
Psychiatric disorders	Common	mood alterations (including depression), anxiety, insomnia
Nervous system disorders*	Very common	headache

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
	Common	paraesthesias (including hypoaesthesia), migraine, nerve root compression
	Uncommon	cerebrovascular accident [1)], tremor, neuropathy
	Rare	multiple sclerosis, demyelinating disorders (e.g. optic neuritis, Guillain-Barré syndrome) [1)]
Eye disorders	Common	visual impairment, conjunctivitis, blepharitis, eye swelling
	Uncommon	diplopia
Ear and labyrinth disorders	Common	vertigo
	Uncommon	deafness, tinnitus
Cardiac disorders*	Common	tachycardia
	Uncommon	myocardial infarction[1)], arrhythmia, congestive heart failure
	Rare	cardiac arrest
Vascular disorders	Common	hypertension, flushing, haematoma
	Uncommon	aortic aneurysm, vascular arterial occlusion, thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*	Common	asthma, dyspnoea, cough

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
	Uncommon	pulmonary embolism[1)], interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonitis, pleural effusion[1)]
	Rare	pulmonary fibrosis[1)]
Gastrointestinal disorders	Very common	abdominal pain, nausea and vomiting
	Common	GI haemorrhage, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, sicca syndrome
	Uncommon	pancreatitis, dysphagia, face oedema
	Rare	intestinal perforation[1)]
Hepato-biliary disorders*	Very Common	elevated liver enzymes
	Uncommon	cholecystitis and cholelithiasis, hepatic steatosis, bilirubin increased
	Rare	hepatitis reactivation of hepatitis B[1)] autoimmune hepatitis[1)]
	Not known	liver failure[1)]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very Common	rash (including exfoliative rash),
	Common	worsening or new onset of psoriasis (including palmoplantar pustular psoriasis)[1)], urticaria, bruising (including purpura), dermatitis (including eczema), onychoclasis, hyperhydrosis, alopecia[1)], pruritus
	Uncommon	night sweats, scar

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
	Rare	erythema multiforme[1)] Stevens-Johnson syndrome[1)], angioedema[1)], cutaneous vasculitis[1)]
	Not known	worsening of symptoms of dermatomyositis[1)]
Musculoskeletal and, connective tissue disorders	Very common	musculoskeletal pain
	Common	muscle spasms (including blood creatine phosphokinase increased)
	Uncommon	rhabdomyolysis, systemic lupus erythematosus
	Rare	lupus-like syndrome[1)]
Renal and urinary disorders	Common	renal impairment, haematuria
	Uncommon	nocturia
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions*	Very Common	injection site reaction (including injection site erythema)
	Common	chest pain, oedema, pyrexia[1)]
	Uncommon	inflammation
Investigations*	Common	coagulation and bleeding disorders (including activated partial thromboplastin time prolonged), autoantibody test positive (including double stranded DNA antibody), blood lactate dehydrogenase increased
Injury, poisoning and procedural complications	Common	impaired healing

* further information is found elsewhere in sections 4.3, 4.4 and 4.8
** including open label extension studies
[1)] including spontaneous reporting data

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

In the pivotal controlled trials in adults and children, 12.9% of patients treated with Humira developed injection site reactions (erythema and/or itching, haemorrhage, pain or swelling), compared to 7.2% of patients receiving placebo or active control. Injection site reactions generally did not necessitate discontinuation of the medicinal product.

Infections

In the pivotal controlled trials in adults and children, the rate of infection was 1.51 per patient year in the Humira treated patients and 1.46 per patient year in the placebo and active control-treated patients. The infections consisted primarily of nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, and sinusitis. Most patients continued on Humira after the infection resolved.

The incidence of serious infections was 0.04 per patient year in Humira treated patients and 0.03 per patient year in placebo and active control – treated patients.

In controlled and open label adult and paediatric studies with Humira, serious infections (including fatal infections, which occurred rarely) have been reported, which include reports of tuberculosis (including miliary and extra-pulmonary locations) and invasive opportunistic infections (e.g. disseminated or extrapulmonary histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis, aspergillosis and listeriosis). Most of the cases of tuberculosis occurred within the first eight months after initiation of therapy and may reflect recrudescence of latent disease.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

No malignancies were observed in 249 paediatric patients with an exposure of 655.6 patient years during Humira trials in patients with juvenile idiopathic arthritis (polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis). In addition, no malignancies were observed in 192 paediatric patients with an exposure of 498.1 patient years during Humira trials in paediatric patients with Crohn's disease. No malignancies were observed in 77 paediatric patients with an exposure of 80.0 patient years during a Humira trial in paediatric patients with chronic plaque psoriasis.

During the controlled portions of pivotal Humira trials in adults of at least 12 weeks in duration in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS, psoriatic arthritis, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohn's disease, ulcerative colitis and uveitis, malignancies, other than lymphoma and non-melanoma skin cancer, were observed at a rate (95% confidence interval) of 6.8 (4.4, 10.5) per 1,000 patient-years among 5,291 Humira treated patients *versus* a rate of 6.3 (3.4, 11.8) per 1,000 patient-years among 3,444 control patients (median duration of treatment was 4.0 months for Humira and 3.8 months for control-treated patients). The rate (95% confidence interval) of non-melanoma skin cancers was 8.8 (6.0, 13.0) per 1,000 patient-years among Humira-treated patients and 3.2 (1.3, 7.6) per 1,000 patient-years among control patients. Of these skin cancers, squamous cell carcinomas occurred at rates (95% confidence interval) of 2.7 (1.4, 5.4) per 1,000 patient-years among Humira-treated patients and 0.6 (0.1, 4.5) per 1,000 patient-years among control patients. The rate (95% confidence interval) of lymphomas was 0.7 (0.2, 2.7) per 1,000 patient-years among Humira-treated patients and 0.6 (0.1, 4.5) per 1,000 patient-years among control patients.

When combining controlled portions of these trials and ongoing and completed open label extension studies with a median duration of approximately 3.3 years including 6,427 patients and over 26,439 patient-years of therapy, the observed rate of malignancies, other than lymphoma and non-melanoma skin cancers is approximately 8.5 per 1,000 patient years. The observed rate of non-melanoma skin cancers is approximately 9.6 per 1,000 patient years, and the observed rate of lymphomas is approximately 1.3 per 1,000 patient years.

In post-marketing experience from January 2003 to December 2010, predominantly in patients with rheumatoid arthritis, the reported rate of malignancies is approximately 2.7 per 1,000 patient treatment years. The reported rates for non-melanoma skin cancers and lymphomas are approximately 0.2 and 0.3 per 1,000 patient treatment years, respectively (see section 4.4).

Rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been reported in patients treated with adalimumab (see section 4.4).

Autoantibodies

Patients had serum samples tested for autoantibodies at multiple time points in rheumatoid arthritis studies I – V. In these trials, 11.9% of patients treated with Humira and 8.1% of placebo and active control – treated patients that had negative baseline anti-nuclear antibody titres reported positive titres at Week 24. Two patients out of 3,441 treated with Humira in all rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis studies developed clinical signs suggestive of new-onset lupus-like syndrome. The patients improved following discontinuation of therapy. No patients developed lupus nephritis or central nervous system symptoms.

Hepato-biliary events

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis with a control period duration ranging from 4 to 104 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 3.7% of Humira-treated patients and 1.6% of control-treated patients.

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who were 4 to 17 years and enthesitis-related arthritis who were 6 to 17 years, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 6.1% of Humira-treated patients and 1.3% of control-treated patients. Most ALT elevations occurred with concomitant methotrexate use. No ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in the Phase 3 trial of Humira in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who were 2 to <4 years.

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis with a control period ranging from 4 to 52 weeks. ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 0.9% of Humira-treated patients and 0.9% of controlled-treated patients.

In the Phase 3 trial of Humira in patients with paediatric Crohn's disease which evaluated efficacy and safety of two body weight adjusted maintenance dose regimens following body weight adjusted induction therapy up to 52 weeks of treatment, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2.6% (5/192) of patients of whom 4 were receiving concomitant immunosuppressants at baseline.

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with plaque Psoriasis with a control period duration ranging from 12 to 24 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 1.8% of Humira-treated patients and 1.8% of control-treated patients.

No ALT elevations ≥3 X ULN occurred in the Phase 3 trial of Humira in paediatric patients with plaque psoriasis.

In controlled trials of Humira (initial doses of 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2, followed by 40 mg every week starting at Week 4), in patients with hidradenitis suppurativa with a control period duration ranging from 12 to 16 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 0.3% of Humira-treated patients and 0.6% of control-treated patients.

Across all indications in clinical trials patients with raised ALT were asymptomatic and in most cases elevations were transient and resolved on continued treatment. However, there have also been post-

marketing reports of liver failure as well as less severe liver disorders that may precede liver failure, such as hepatitis including autoimmune hepatitis in patients receiving adalimumab.

Concurrent treatment with azathioprine/6-mercaptopurine

In adult Crohn's disease studies, higher incidences of malignant and serious infection-related adverse events were seen with the combination of Humira and azathioprine/6-mercaptopurine compared with Humira alone.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No dose-limiting toxicity was observed during clinical trials. The highest dose level evaluated has been multiple intravenous doses of 10 mg/kg, which is approximately 15 times the recommended dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Tumour Necrosis Factor alpha (TNF-α) inhibitors. ATC code: L04AB04

Mechanism of action

Adalimumab binds specifically to TNF and neutralizes the biological function of TNF by blocking its interaction with the p55 and p75 cell surface TNF receptors.

Adalimumab also modulates biological responses that are induced or regulated by TNF, including changes in the levels of adhesion molecules responsible for leukocyte migration (ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1 with an IC_{50} of0.1-0.2 nM).

Pharmacodynamic effects

After treatment with Humira, a rapid decrease in levels of acute phase reactants of inflammation (C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)) and serum cytokines (IL-6) was observed, compared to baseline in patients with rheumatoid arthritis. Serum levels of matrix metalloproteinases (MMP-1 and MMP-3) that produce tissue remodelling responsible for cartilage destruction were also decreased after Humira administration. Patients treated with Humira usually experienced improvement in haematological signs of chronic inflammation.

A rapid decrease in CRP levels was also observed in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and hidradenitis suppurativa after treatment with Humira. In patients with Crohn's disease, a reduction of the number of cells expressing inflammatory markers in the colon including a significant reduction of expression of TNFα was seen. Endoscopic studies in intestinal mucosa have shown evidence of mucosal healing in adalimumab treated patients.

Clinical efficacy and safety

Juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA)

The safety and efficacy of Humira was assessed in two studies (pJIA I and II) in children with active polyarticular or polyarticular course juvenile idiopathic arthritis, who had a variety of JIA onset types (most frequently rheumatoid-factor negative or positive polyarthritis and extended oligoarthritis).

pJIA I

The safety and efficacy of Humira were assessed in a multicentre, randomised, double-blind, parallel – group study in 171 children (4-17 years old) with polyarticular JIA. In the open-label lead in phase (OL LI) patients were stratified into two groups, MTX (methotrexate)-treated or non- MTX-treated. Patients who were in the non-MTX stratum were either naïve to or had been withdrawn from MTX at least two weeks prior to study drug administration. Patients remained on stable doses of NSAIDs and or prednisone (≤ 0.2 mg /kg/day or 10 mg/day maximum). In the OL LI phase all patients received 24 mg/m^2 up to a maximum of 40 mg Humira every other week for 16 weeks. The distribution of patients by age and minimum, median and maximum dose received during the OL LI phase is presented in Table 4.

Table 4
Distribution of patients by age and adalimumab dose received during the OL LI phase

Age Group	**Number of patients at Baseline n (%)**	**Minimum, median and maximum dose**
4 to 7 years	31 (18.1)	10, 20 and 25 mg
8 to 12 years	71 (41.5)	20, 25 and 40 mg
13 to 17 years	69 (40.4)	25, 40 and 40 mg

Patients demonstrating a Pediatric ACR 30 response at Week 16 were eligible to be randomised into the double blind (DB) phase and received either Humira 24 mg/m^2 up to a maximum of 40 mg, or placebo every other week for an additional 32 weeks or until disease flare. Disease flare criteria were defined as a worsening of ≥ 30% from baseline in ≥ 3 of 6 Pediatric ACR core criteria, ≥ 2 active joints, and improvement of > 30% in no more than 1 of the 6 criteria. After 32 weeks or at disease flare, patients were eligible to enroll into the open label extension phase.

Table 5
Ped ACR 30 Responses in the JIA study

Stratum	**MTX**		**Without MTX**	
Phase				
OL-LI 16 weeks				
Ped ACR 30 response (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Efficacy Outcomes				
Double Blind 32 week	Humira / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Disease flares at the end of 32 weeks[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
Median time to disease flare	>32 weeks	20 weeks	>32 weeks	14 weeks

[a] Ped ACR 30/50/70 responses Week 48 significantly greater than those of placebo treated patients

[b] p = 0.015
[c] p = 0.031

Amongst those who responded at Week 16 (n=144), the Pediatric ACR 30/50/70/90 responses were maintained for up to six years in the OLE phase in patients who received Humira throughout the study. Over all 19 subjects, of which 11 of the baseline age group 4 to 12 and 8 of the baseline age group 13 to 17 years were treated 6 years or longer.

Overall responses were generally better and, fewer patients developed antibodies when treated with the combination of Humira and MTX compared to Humira alone. Taking these results into consideration, Humira is recommended for use in combination with MTX and for use as monotherapy in patients for whom MTX use is not appropriate (see section 4.2).

pJIA II

The safety and efficacy of Humira was assessed in an open-label, multicenter study in 32 children (2 - <4 years old or aged 4 and above weighing < 15 kg) with moderately to severely active polyarticular JIA. The patients received 24 mg/m^2 body surface area (BSA) of Humira up to a maximum of 20 mg every other week as a single dose via SC injection for at least 24 weeks. During the study, most subjects used concomitant MTX, with fewer reporting use of corticosteroids or NSAIDs.

At Week 12 and Week 24, PedACR30 response was 93.5% and 90.0%, respectively, using the observed data approach. The proportions of subjects with PedACR50/70/90 at Week 12 and Week 24 were 90.3%/61.3%/38.7% and 83.3%/73.3%/36.7%, respectively. Amongst those who responded (Pediatric ACR 30) at Week 24 (n=27 out of 30 patients), the Pediatric ACR 30 responses were maintained for up to 60 weeks in the OLE phase in patients who received Humira throughout this time period. Overall, 20 subjects were treated for 60 weeks or longer.

Enthesitis-related arthritis

The safety and efficacy of Humira were assessed in a multicenter, randomised, double-blind study in 46 paediatric patients (6 to 17 years old) with moderate enthesitis-related arthritis. Patients were randomised to receive either 24 mg/m^2 body surface area (BSA) of Humira up to a maximum of 40 mg, or placebo every other week for 12 weeks. The double-blind period is followed by an open-label (OL) period during which patients received 24 mg/m^2 BSA of Humira up to a maximum of 40 mg every other week subcutaneously for up to an additional 192 weeks. The primary endpoint was the percent change from Baseline to Week 12 in the number of active joints with arthritis (swelling not due to deformity or joints with loss of motion plus pain and/or tenderness), which was achieved with mean percent decrease of -62.6% (median percent change -88.9%) in patients in the Humira group compared to -11.6% (median percent change -50.0%) in patients in the placebo group. Improvement in number of active joints with arthritis was maintained during the OL period through Week 52 of the study. Although not statistically significant, the majority of patients demonstrated clinical improvement in secondary endpoints such as number of sites of enthesitis, tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), Pediatric ACR 50 response, and Pediatric ACR 70 response.

Adults with rheumatoid arthritis

Humira was evaluated in over 3000 patients in all rheumatoid arthritis clinical trials. The efficacy and safety of Humira were assessed in five randomised, double-blind and well-controlled studies. Some patients were treated for up to 120 months duration.

RA study I evaluated 271 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old, had failed therapy with at least one disease-modifying, anti rheumatic drug and had insufficient efficacy with methotrexate at doses of 12.5 to 25 mg (10 mg if methotrexate-intolerant) every week and whose methotrexate dose remained constant at 10 to 25 mg every week. Doses of 20, 40 or 80 mg of Humira or placebo were given every other week for 24 weeks.

RA study II evaluated 544 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old and had failed therapy with at least one disease-modifying, anti-rheumatic drugs. Doses of 20 or 40 mg of Humira were given by subcutaneous injection every other week with placebo on alternative weeks or every week for 26 weeks; placebo was given every week for the same duration. No other disease-modifying anti-rheumatic drugs were allowed.

RA study III evaluated 619 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old, and who had an ineffective response to methotrexate at doses of 12.5 to 25 mg or have been intolerant to 10 mg of methotrexate every week. There were three groups in this study. The first received placebo injections every week for 52 weeks. The second received 20 mg of Humira every week for 52 weeks. The third group received 40 mg of Humira every other week with placebo injections on alternate weeks.Upon completion of the first 52 weeks, 457 patients enrolled in an open-label extension phase in which 40 mg of Humira/MTX was administered every other week up to 10 years.

RA study IV primarily assessed safety in 636 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old. Patients were permitted to be either disease-modifying, anti-rheumatic drug-naïve or to remain on their pre-existing rheumatologic therapy provided that therapy was stable for a minimum of 28 days. These therapies include methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine and/or gold salts. Patients were randomised to 40 mg of Humira or placebo every other week for 24 weeks.

RA study V evaluated 799 methotrexate-naïve, adult patients with moderate to severely active early rheumatoid arthritis (mean disease duration less than 9 months). This study evaluated the efficacy of Humira 40 mg every other week/methotrexate combination therapy, Humira 40 mg every other week monotherapy and methotrexate monotherapy in reducing the signs and symptoms and rate of progression of joint damage in rheumatoid arthritis for 104 weeks.

The primary end point in RA studies I, II and III and the secondary endpoint in RA study IV was the percent of patients who achieved an ACR 20 response at Week 24 or 26. The primary endpoint in RA study V was the percent of patients who achieved an ACR 50 response at Week 52. RA studies III and V had an additional primary endpoint at 52 weeks of retardation of disease progression (as detected by X-ray results). RA study III also had a primary endpoint of changes in quality of life.

ACR response

The percent of Humira-treated patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses was consistent across RA studies I, II and III. The results for the 40 mg every other week dose are summarised in Table 6.

Table 6 ACR Responses in Placebo-Controlled Trials (Percent of Patients)

Response	RA Study I[a]**		RA Study II[a]**		RA Study 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 months	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 months	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 months	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 months	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 months	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 months	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] RA study I at 24 weeks, RA study II at 26 weeks , and RA study III at 24 and 52 weeks
[b] 40 mg Humira administered every other week
[c] MTX = methotrexate
**p < 0.01, Humira *versus* placebo

In RA studies I-IV, all individual components of the ACR response criteria (number of tender and swollen joints, physician and patient assessment of disease activity and pain, disability index (HAQ) scores and CRP (mg/dl) values) improved at 24 or 26 weeks compared to placebo. In RA study III, these improvements were maintained throughout 52 weeks.

In the open-label extension for RA study III, most patients who were ACR responders maintained response when followed for up to 10 years. Of 207 patients who were randomised to Humira 40mg every other week, 114 patients continued on Humira 40 mg every other week for 5 years. Among those, 86 patients (75.4%) had ACR 20 responses; 72 patients (63.2%) had ACR 50 responses; and 41 patients (36%) had ACR 70 responses. Of 207 patients, 81 patients continued on Humira 40 mg every other week for 10 years. Among those, 64 patients (79.0%) had ACR 20 responses; 56 patients (69.1%) had ACR 50 responses; and 43 patients (53.1%) had ACR 70 responses.

In RA study IV, the ACR 20 response of patients treated with Humira plus standard of care was statistically significantly better than patients treated with placebo plus standard of care ($p < 0.001$).

In RA studies I-IV, Humira-treated patients achieved statistically significant ACR 20 and 50 responses compared to placebo as early as one to two weeks after initiation of treatment.

In RA study V with early rheumatoid arthritis patients who were methotrexate naïve, combination therapy with Humira and methotrexate led to faster and significantly greater ACR responses than methotrexate monotherapy and Humira monotherapy at Week 52 and responses were sustained at Week 104 (see Table 7).

Table 7 ACR Responses in RA Study V
(percent of patients)

Response	MTX n=257	Humira n=274	Humira/MTX n=268	p-value[a]	p-value[b]	p-value[c]
ACR 20						
Week 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Week 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
Week 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Week 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Week 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Week 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

[a] p-value is from the pairwise comparison of methotrexate monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test.
[b] p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test
[c] p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and methotrexate monotherapy using the Mann-Whitney U test

At Week 52, 42.9% of patients who received Humira/methotrexate combination therapy achieved clinical remission (DAS28 < 2.6) compared to 20.6% of patients receiving methotrexate monotherapy and 23.4% of patients receiving Humira monotherapy. Humira/methotrexate combination therapy was clinically and statistically superior to methotrexate ($p < 0.001$) and Humira monotherapy ($p < 0.001$) in achieving a low disease state in patients with recently diagnosed moderate to severe rheumatoid arthritis. The response for the two monotherapy arms was similar ($p = 0.447$).

Radiographic response

In RA study III, where Humira treated patients had a mean duration of rheumatoid arthritis of approximately 11 years, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Humira/methotrexate patients demonstrated significantly less radiographic progression than patients receiving methotrexate alone at 6 and 12 months (see Table 8).

In the open-label extension of RA Study III, the reduction in rate of progression of structural damage is maintained for 8 and 10 years in a subset of patients. At 8 years, 81 of 207 patients originally treated with 40 mg Humira every other week were evaluated radiographically. Among those, 48 patients showed no progression of structural damage defined by a change from baseline in the mTSS of 0.5 or less. At 10 years, 79 of 207 patients originally treated with 40 mg Humira every other week were evaluated radiographically. Among those, 40 patients showed no progression of structural damage defined by a change from baseline in the mTSS of 0.5 or less.

Table 8 Radiographic Mean Changes Over 12 Months in RA Study III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg every other week	Placebo/MTX-Humira/MTX (95% Confidence Interval[b])	p-value
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]methotrexate
[b]95% confidence intervals for the differences in change scores between methotrexate and Humira.
[c]Based on rank analysis
[d]Joint Space Narrowing

In RA study V, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (see Table 9).

Table 9 Radiographic Mean Changes at Week 52 in RA Study V

	MTX n=257 (95% confidence interval)	Humira n=274 (95% confidence interval)	Humira/MTX n=268 (95% confidence interval)	p-value[a]	p-value[b]	p-value[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-value is from the pairwise comparison of methotrexate monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test.
[b] p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test
[c] p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and methotrexate monotherapy using the Mann-Whitney U test

Following 52 weeks and 104 weeks of treatment, the percentage of patients without progression (change from baseline in modified Total Sharp Score ≤ 0.5) was significantly higher with Humira/methotrexate combination therapy (63.8% and 61.2% respectively) compared to methotrexate monotherapy (37.4% and 33.5% respectively, $p < 0.001$) and Humira monotherapy (50.7%, $p < 0.002$ and 44.5%, $p < 0.001$ respectively).

Quality of life and physical function

Health-related quality of life and physical function were assessed using the disability index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) in the four original adequate and well-controlled trials, which was a pre-specified primary endpoint at Week 52 in RA study III. All doses/schedules of Humira in all four studies showed statistically significantly greater improvement in the disability index of the HAQ from baseline to Month 6 compared to placebo and in RA study III the same was seen at Week 52. Results from the Short Form Health Survey (SF 36) for all doses/schedules of Humira in all four studies support these findings, with statistically significant physical component summary (PCS) scores, as well as statistically significant pain and vitality domain scores for the 40 mg every other week dose. A statistically significant decrease in fatigue as measured by functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scores was seen in all three studies in which it was assessed (RA studies I, III, IV).

In RA study III, most subjects who achieved improvement in physical function and continued treatment maintained improvement through Week 520 (120 months) of open-label treatment. Improvement in quality of life was measured up to Week 156 (36 months) and improvement was maintained through that time.

In RA study V, the improvement in the HAQ disability index and the physical component of the SF 36 showed greater improvement ($p < 0.001$) for Humira/methotrexate combination therapy *versus* methotrexate monotherapy and Humira monotherapy at Week 52, which was maintained through Week 104.

Paediatric plaque psoriasis

The efficacy of Humira was assessed in a randomised, double-blind, controlled study of 114 paediatric patients from 4 years of age with severe chronic plaque psoriasis (as defined by a Physician's Global Assessment (PGA) ≥ 4 or > 20% BSA involvement or > 10% BSA involvement with very thick lesions or Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 20 or ≥ 10 with clinically relevant facial, genital, or hand/ foot involvement) who were inadequately controlled with topical therapy and heliotherapy or phototherapy.

Patients received Humira 0.8 mg/kg eow (up to 40 mg), 0.4 mg/kg eow (up to 20 mg), or methotrexate 0.1 – 0.4 mg/kg weekly (up to 25 mg). At week 16, more patients randomised to Humira 0.8 mg/kg had positive efficacy responses (e.g., PASI 75) than those randomised to 0.4mg/kg eow or MTX.

Table 10: Paediatric Plaque Psoriasis Efficacy Results at 16 Weeks

	MTX[a] N=37	Humira 0.8mg/kg eow N=38
PASI 75[b]	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Clear/minimal[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)
[a] MTX = methotrexate [b] P=0.027, Humira 0.8 mg/kg versus MTX [c] P=0.083, Humira 0.8 mg/kg versus MTX		

Patients who achieved PASI 75 and PGA clear or minimal were withdrawn from treatment for up to 36 weeks and monitored for loss of disease control (i.e. a worsening of PGA by at least 2 grades). Patients were then re-treated with adalimumab 0.8 mg/kg eow for an additional 16 weeks and response rates observed during retreatment were similar to the previous double-blind period: PASI 75 response of 78.9% (15 of 19 subjects) and PGA clear or minimal of 52.6% (10 of 19 subjects).

In the open label period of the study, PASI 75 and PGA clear or minimal responses were maintained for up to an additional 52 weeks with no new safety findings.

Adult plaque psoriasis

The safety and efficacy of Humira were studied in adult patients with chronic plaque psoriasis (≥ 10% BSA involvement and PASI ≥ 12 or ≥ 10) who were candidates for systemic therapy or phototherapy in randomised, double-blind studies. 73% of patients enrolled in Psoriasis Studies I and II had received prior systemic therapy or phototherapy. The safety and efficacy of Humira were also studied in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis with concomitant hand and/or foot psoriasis who were candidates for systemic therapy in a randomised double-blind study (Psoriasis Study III).

Psoriasis Study I (REVEAL) evaluated 1,212 patients within three treatment periods. In period A, patients received placebo or Humira at an initial dose of 80 mg followed by 40 mg every other week starting one week after the initial dose. After 16 weeks of therapy, patients who achieved at least a PASI 75 response (PASI score improvement of at least 75% relative to baseline), entered period B and received open-label 40 mg Humira every other week. Patients who maintained ≥PASI 75 response at Week 33 and were originally randomised to active therapy in Period A, were re-randomised in period C to receive 40 mg Humira every other week or placebo for an additional 19 weeks. Across all treatment groups, the mean baseline PASI score was 18.9 and the baseline PGA score ranged from "moderate" (53% of subjects included) to "severe" (41%) to "very severe" (6%).

Psoriasis Study II (CHAMPION) compared the efficacy and safety of Humira *versus* methotrexate and placebo in 271 patients. Patients received placebo, an initial dose of MTX 7.5 mg and thereafter dose increases up to Week 12, with a maximum dose of 25 mg or an initial dose of 80 mg Humira followed by 40 mg every other week (starting one week after the initial dose) for 16 weeks. There are no data available comparing Humira and MTX beyond 16 weeks of therapy. Patients receiving MTX who achieved a ≥PASI 50 response at Week 8 and/or 12 did not receive further dose increases. Across all treatment groups, the mean baseline PASI score was 19.7 and the baseline PGA score ranged from "mild" (<1%) to "moderate" (48%) to "severe" (46%) to "very severe" (6%).

Patients participating in all Phase 2 and Phase 3 psoriasis studies were eligible to enroll into an open-label extension trial, where Humira was given for at least an additional 108 weeks.

In Psoriasis Studies I and II, a primary endpoint was the proportion of patients who achieved a PASI 75 response from baseline at Week 16 (see Tables 11 and 12).

Table 11
Ps Study I (REVEAL) - Efficacy Results at 16 Weeks

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg eow N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: Clear/minimal	17 (4.3)	506 (62.2)[b]

[a] Percent of patients achieving PASI75 response was calculated as center-adjusted rate
[b] p<0.001, Humira vs. placebo

Table 12
Ps Study II (CHAMPION) Efficacy Results at 16 Weeks

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 40 mg eow N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c, d]
PGA: Clear/minimal	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a, b]

[a] p<0.001 Humira vs. placebo
[b] p<0.001 Humira vs. methotrexate
[c] p<0.01 Humira vs. placebo
[d] p<0.05 Humira vs. methotrexate

In Psoriasis Study I, 28% of patients who were PASI 75 responders and were re-randomised to placebo at Week 33 compared to 5% continuing on Humira, p<0.001, experienced "loss of adequate response" (PASI score after Week 33 and on or before Week 52 that resulted in a <PASI 50 response

relative to baseline with a minimum of a 6-point increase in PASI score relative to Week 33). Of the patients who lost adequate response after re-randomization to placebo who then enrolled into the open-label extension trial, 38% (25/66) and 55% (36/66) regained PASI 75 response after 12 and 24 weeks of re-treatment, respectively.

A total of 233 PASI 75 responders at Week 16 and Week 33 received continuous Humira therapy for 52 weeks in Psoriasis Study I, and continued Humira in the open-label extension trial. PASI 75 and PGA of clear or minimal response rates in these patients were 74.7% and 59.0%, respectively, after an additional 108 weeks of open-label therapy (total of 160 weeks). In an analysis in which all patients who dropped out of the study for adverse events or lack of efficacy, or who dose-escalated, were considered non-responders, PASI 75 and PGA of clear or minimal response rates in these patients were 69.6% and 55.7%, respectively, after an additional 108 weeks of open-label therapy (total of 160 weeks).

A total of 347 stable responders participated in a withdrawal and retreatment evaluation in an open-label extension study. During the withdrawal period, symptoms of psoriasis returned over time with a median time to relapse (decline to PGA "moderate" or worse) of approximately 5 months. None of these patients experienced rebound during the withdrawal period. A total of 76.5% (218/285) of patients who entered the retreatment period had a response of PGA "clear" or "minimal" after 16 weeks of retreatment, irrespective of whether they relapsed during withdrawal (69.1%[123/178] and 88.8% [95/107] for patients who relapsed and who did not relapse during the withdrawal period, respectively). A similar safety profile was observed during retreatment as before withdrawal.

Significant improvements at Week 16 from baseline compared to placebo (Studies I and II) and MTX (Study II) were demonstrated in the DLQI (Dermatology Life Quality Index). In Study I, improvements in the physical and mental component summary scores of the SF-36 were also significant compared to placebo.

In an open-label extension study, for patients who dose escalated from 40 mg every other week to 40 mg weekly due to a PASI response below 50%, 26.4% (92/349) and 37.8% (132/349) of patients achieved PASI 75 response at Week 12 and 24, respectively.

Psoriasis Study III (REACH) compared the efficacy and safety of Humira *versus* placebo in 72 patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis and hand and/or foot psoriasis. Patients received an initial dose of 80 mg Humira followed by 40 mg every other week (starting one week after the initial dose) or placebo for 16 weeks. At Week 16, a statistically significantly greater proportion of patients who received Humira achieved PGA of 'clear' or 'almost clear' for the hands and/or feet compared to patients who received placebo (30.6% versus 4.3%, respectively [P = 0.014]).

Paediatric Crohn's disease

Humira was assessed in a multicenter, randomised, double-blind clinical trial designed to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance treatment with doses dependent on body weight (< 40 kg or ≥ 40 kg) in 192 paediatric subjects between the ages of 6 and 17 (inclusive) years, with moderate to severe Crohn's disease (CD) defined as Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30. Subjects had to have failed conventional therapy (including a corticosteroid and/or an immunomodulator) for CD. Subjects may also have previously lost response or been intolerant to infliximab.

All subjects received open-label induction therapy at a dose based on their Baseline body weight: 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2 for subjects ≥ 40 kg, and 80 mg and 40 mg, respectively, for subjects < 40 kg.

At Week 4, subjects were randomised 1:1 based on their body weight at the time to either the Low Dose or Standard Dose maintenance regimens as shown in Table 13.

Table 13
Maintenance regimen

Patient Weight	Low dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg eow	20 mg eow
≥ 40 kg	20 mg eow	40 mg eow

Efficacy results

The primary endpoint of the study was clinical remission at Week 26, defined as PCDAI score ≤ 10.

Clinical remission and clinical response (defined as reduction in PCDAI score of at least 15 points from Baseline) rates are presented in Table 14. Rates of discontinuation of corticosteroids or immunomodulators are presented in Table 15.

Table 14
Paediatric CD Study
PCDAI Clinical Remission and Response

	Standard Dose 40/20 mg eow N = 93	Low Dose 20/10 mg eow N = 95	P value*
Week 26			
Clinical remission	38.7%	28.4%	0.075
Clinical response	59.1%	48.4%	0.073
Week 52			
Clinical remission	33.3%	23.2%	0.100
Clinical response	41.9%	28.4%	0.038
* p value for Standard Dose *versus* Low Dose comparison.			

Table 15 Paediatric CD Study Discontinuation of Corticosteroids or Immunomodulators and Fistula Remission			
	Standard Dose 40/20 mg eow	**Low Dose 20/10 mg eow**	**P value[1]**
Discontinued corticosteroids	**N= 33**	**N=38**	
Week 26	84.8%	65.8%	0.066
Week 52	69.7%	60.5%	0.420
Discontinuation of Immunomodulators[2]	**N=60**	**N=57**	
Week 52	30.0%	29.8%	0.983
Fistula remission[3]	**N=15**	**N=21**	
Week 26	46.7%	38.1%	0.608
Week 52,	40.0%	23.8%	0.303

[1] p value for Standard Dose *versus* Low Dose comparison.
[2] Immunosuppressant therapy could only be discontinued at or after Week 26 at the investigator's discretion if the subject met the clinical response criterion
[3] defined as a closure of all fistulas that were draining at Baseline for at least 2 consecutive post-Baseline visits

Statistically significant increases (improvement) from Baseline to Week 26 and 52 in Body Mass Index and height velocity were observed for both treatment groups.

Statistically and clinically significant improvements from Baseline were also observed in both treatment groups for quality of life parameters (including IMPACT III).

One hundred patients (n=100) from the Paediatric CD Study continued in an open-label long-term extension study. After 5 years of adalimumab therapy, 74.0% (37/50) of the 50 patients remaining in the study continued to be in clinical remission, and 92.0% (46/50) of patients continued to be in clinical response per PCDAI.

Adult Crohn's disease

The safety and efficacy of Humira were assessed in over 1500 patients with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) in randomised, double-blind, placebo-controlled studies. Concomitant stable doses of aminosalicylates, corticosteroids, and/or immunomodulatory agents were permitted and 80% of patients continued to receive at least one of these medications.

Induction of clinical remission (defined as CDAI < 150) was evaluated in two studies, CD Study I (CLASSIC I) and CD Study II (GAIN). In CD Study I, 299 TNF-antagonist naive patients were randomised to one of four treatment groups; placebo at Weeks 0 and 2, 160 mg Humira at Week 0 and 80 mg at Week 2, 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 2, and 40 mg at Week 0 and 20 mg at Week 2. In CD Study II, 325 patients who had lost response or were intolerant to infliximab were randomised to receive either 160 mg Humira at Week 0 and 80 mg at Week 2 or placebo at Weeks 0 and 2. The primary non-responders were excluded from the studies and therefore these patients were not further evaluated.

Maintenance of clinical remission was evaluated in CD study III (CHARM). In CD Study III, 854 patients received open-label 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 2. At Week 4 patients were randomised to 40 mg every other Week, 40 mg every Week, or placebo with a total study duration of 56 Weeks. Patients in clinical response (decrease in CDAI ≥ 70) at Week 4 were stratified and analysed separately from those not in clinical response at Week 4. Corticosteroid taper was permitted after Week 8.

CD study I and CD study II induction of remission and response rates are presented in Table 16.

Table 16
Induction of Clinical Remission and Response
(Percent of Patients)

	CDStudy I: Infliximab Naive Patients			CD Study II: Infliximab Experienced Patients	
	Placebo N=74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Week 4					
Clinical remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Clinical response (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

All p-values are pairwise comparisons of proportions for Humira *versus* placebo

* $p < 0.001$

** $p < 0.01$

Similar remission rates were observed for the 160/80 mg and 80/40 mg induction regimens by Week 8 and adverse events were more frequently noted in the 160/80 mg group.

In CD Study III, at Week 4, 58% (499/854) of patients were in clinical response and were assessed in the primary analysis. Of those in clinical response at Week 4, 48% had been previously exposed to other TNF-antagonists. Maintenance of remission and response rates are presented in Table 17. Clinical remission results remained relatively constant irrespective of previous TNF-antagonist exposure.

Disease-related hospitalisations and surgeries were statistically significantly reduced with adalimumab compared with placebo at Week 56.

Table 17
Maintenance of Clinical Remission and Response
(Percent of Patients)

	Placebo	**40 mg Humira every other week**	**40 mg Humira every week**
Week 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Clinical remission	17%	40%*	47%*
Clinical response (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patients in steroid-free remission for >=90 days[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Clinical remission	12%	36%*	41%*
Clinical response (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patients in steroid-free remission for >=90 days[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ for Humira *versus* placebo pairwise comparisons of proportions

** $p < 0.02$ for Humira *versus* placebo pairwise comparisons of proportions

[a] Of those receiving corticosteroids at baseline

Among patients who were not in response at Week 4, 43% of Humira maintenance patients responded by Week 12 compared to 30% of placebo maintenance patients. These results suggest that some patients who have not responded by Week 4 benefit from continued maintenance therapy through Week 12. Therapy continued beyond 12 Weeks did not result in significantly more responses (see section 4.2).

117/276 patients from CD study I and 272/777 patients from CD studies II and III were followed through at least 3 years of open-label adalimumab therapy. 88 and 189 patients, respectively, continued to be in clinical remission. Clinical response (CR-100) was maintained in 102 and 233 patients, respectively.

Quality of life

In CD Study I and CD Study II, statistically significant improvement in the disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) total score was achieved at Week 4 in patients randomised to Humira 80/40 mg and 160/80 mg compared to placebo and was seen at Weeks 26 and 56 in CD Study III as well among the adalimumab treatment groups compared to the placebo group.

Immunogenicity

Formation of anti-adalimumab antibodies is associated with increased clearance and reduced efficacy of adalimumab. There is no apparent correlation between the presence of anti-adalimumab antibodies and the occurrence of adverse events.

In patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who were 4 to 17 years, anti- adalimumab antibodies were identified in 15.8% (27/171) of patients treated with adalimumab. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 25.6% (22/86) compared to 5.9% (5/85) when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with enthesitis-related arthritis, anti-adalimumab antibodies were identified in 10.9% (5/46) of patients treated with adalimumab. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 13.6% (3/22), compared to 8.3% (2/24) when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

Patients in rheumatoid arthritis studies I, II and III were tested at multiple time points for anti-adalimumab antibodies during the 6 to 12 month period. In the pivotal trials, anti-adalimumab antibodies were identified in 5.5% (58/1053) of patients treated with adalimumab, compared to 0.5% (2/370) on placebo. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 12.4%, compared to 0.6% when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with paediatric psoriasis, anti-adalimumab antibodies were identified in 5/38 subjects (13%) treated with 0.8mg/kg adalimumab monotherapy.

In adult patients with psoriasis, anti-adalimumab antibodies were identified in 77/920 subjects (8.4%) treated with adalimumab monotherapy.

In patients with moderately to severely active paediatric Crohn's disease, the rate of anti-adalimumab antibody development in patients receiving adalimumab was 3.3%.

Because immunogenicity analyses are product-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

Following the administration of 24 mg/m^2 (up to a maximum of 40 mg) subcutaneously every other week to patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) who were 4 to 17 years the mean trough steady-state (values measured from Week 20 to 48) serum adalimumab concentration was 5.6 ± 5.6 μg/ml (102% CV) for adalimumab without concomitant methotrexate and 10.9 ± 5.2 μg/ml (47.7% CV) with concomitant methotrexate.

In patients with polyarticular JIA who were 2 to <4 years old or aged 4 and above weighing <15 kg dosed with adalimumab 24 mg/m^2, the mean trough steady-state serum adalimumab concentrations was 6.0 ± 6.1 μg/ml (101% CV) for adalimumab without concomitant methotrexate and 7.9 ± 5.6 μg/ml (71.2% CV) with concomitant methotrexate.

Following the administration of 24 mg/m^2 (up to a maximum of 40 mg) subcutaneously every other week to patients with enthesitis-related arthritis who were 6 to 17 years, the mean trough steady-state (values measured at Week 24) serum adalimumab concentrations were 8.8 ± 6.6 μg/mL for adalimumab without concomitant methotrexate and 11.8 ± 4.3 μg/mL with concomitant methotrexate.

In paediatric patients with moderate to severe CD, the open-label adalimumab induction dose was 160/80 mg or 80/40 mg at Weeks 0 and 2, respectively, dependent on a body weight cut-off of 40 kg. At Week 4, patients were randomised 1:1 to either the Standard Dose (40/20 mg eow) or Low Dose (20/10 mg eow) maintenance treatment groups based on their body weight. The mean (±SD) serum adalimumab trough concentrations achieved at Week 4 were 15.7±6.6 μg/mL for patients ≥ 40 kg (160/80 mg) and 10.6±6.1 μg/mL for patients < 40 kg (80/40 mg).

For patients who stayed on their randomised therapy, the mean (±SD) adalimumab trough concentrations at Week 52 were 9.5±5.6 μg/mL for the Standard Dose group and 3.5±2.2 μg/mL for the Low Dose group. The mean trough concentrations were maintained in patients who continued to receive adalimumab treatment eow for 52 weeks. For patients who dose escalated from eow to weekly regimen, the mean (±SD) serum concentrations of adalimumab at Week 52 were 15.3±11.4 μg/mL (40/20 mg, weekly) and 6.7±3.5 μg/mL (20/10 mg, weekly).

Following the administration of 0.8 mg/kg (up to a maximum of 40 mg) subcutaneously every other week to paediatric patients with chronic plaque psoriasis, the mean ± SD steady-state adalimumab trough concentration was approximately 7.4 ± 5.8 μg/mL (79% CV).

Adults

After subcutaneous administration of a single 40 mg dose, absorption and distribution of adalimumab was slow, with peak serum concentrations being reached about 5 days after administration. The average absolute bioavailability of adalimumab estimated from three studies following a single 40 mg subcutaneous dose was 64%. After single intravenous doses ranging from 0.25 to 10 mg/kg, concentrations were dose proportional. After doses of 0.5 mg/kg (~40 mg), clearances ranged from 11 to 15 ml/hour, the distribution volume (V_{ss}) ranged from 5 to 6 litres and the mean terminal phase half-life was approximately two weeks. Adalimumab concentrations in the synovial fluid from several rheumatoid arthritis patients ranged from 31-96% of those in serum.

Following subcutaneous administration of 40 mg of adalimumab every other week in adult rheumatoid arthritis (RA) patients the mean steady-state trough concentrations were approximately 5 μg/ml (without concomitant methotrexate) and 8 to 9 μg/ml (with concomitant methotrexate), respectively. The serum adalimumab trough levels at steady-state increased roughly proportionally with dose following 20, 40 and 80 mg subcutaneous dosing every other week and every week.

In adult patients with psoriasis, the mean steady-state trough concentration was 5 μg/mL during adalimumab 40 mg every other week monotherapy treatment.

Elimination

Population pharmacokinetic analyses with data from over 1300 RA patients revealed a trend toward higher apparent clearance of adalimumab with increasing body weight. After adjustment for weight differences, gender and age appeared to have a minimal effect on adalimumab clearance. The serum levels of free adalimumab (not bound to anti-adalimumab antibodies, AAA) were observed to be lower in patients with measurable AAA.

Hepatic or renal impairment

Humira has not been studied in patients with hepatic or renal impairment.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of single dose toxicity, repeated dose toxicity, and genotoxicity.

An embryo-foetal developmental toxicity/perinatal developmental study has been performed in cynomologous monkeys at 0, 30 and 100 mg/kg (9-17 monkeys/group) and has revealed no evidence of harm to the foetuses due to adalimumab. Neither carcinogenicity studies, nor a standard assessment of fertility and postnatal toxicity, were performed with adalimumab due to the lack of appropriate models for an antibody with limited cross-reactivity to rodent TNF and to the development of neutralizing antibodies in rodents.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide
Water for injections.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Humira 40 mg solution for injection in single-use vial (type I glass), fitted with rubber stoppers, aluminium crimps and flip-off seals.

1 Pack of 2 boxes each containing:
1 vial (0.8 ml sterile solution), 1 empty sterile injection syringe, 1 needle, 1 vial adapter and 2 alcohol pads.

6.6 Special precautions for disposal

Humira does not contain preservatives. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/03/256/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 8 September 2003
Date of latest renewal: 8 September 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 0.8 ml single dose pre-filled syringe contains 40 mg of adalimumab.

Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody expressed in Chinese Hamster Ovary cells.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rheumatoid arthritis

Humira in combination with methotrexate, is indicated for:

- the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adult patients when the response to disease-modifying anti-rheumatic drugs including methotrexate has been inadequate.
- the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with methotrexate.

Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate.

Humira has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate.

Juvenile idiopathic arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Humira in combination with methotrexate is indicated for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis, in patients from the age of 2 years who have had an inadequate response to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate (for the efficacy in monotherapy see section 5.1). Humira has not been studied in patients aged less than 2 years.

Enthesitis-related arthritis

Humira is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy (see section 5.1).

Axial spondyloarthritis

Ankylosing spondylitis (AS)

Humira is indicated for the treatment of adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to conventional therapy.

Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS

Humira is indicated for the treatment of adults with severe axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS but with objective signs of inflammation by elevated CRP and / or MRI, who have had an inadequate response to, or are intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Psoriatic arthritis

Humira is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug therapy has been inadequate. Humira has been shown to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see Section 5.1) and to improve physical function.

Psoriasis

Humira is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy.

Paediatric plaque psoriasis

Humira is indicated for the treatment of severe chronic plaque psoriasis in children and adolescents from 4 years of age who have had an inadequate response to or are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapies.

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira is indicated for the treatment of active moderate to severe hidradenitis suppurativa (acne inversa) in adult patients with an inadequate response to conventional systemic HS therapy.

Crohn's disease

Humira is indicated for treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Paediatric Crohn's disease

Humira is indicated for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease in paediatric patients (from 6 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including primary nutrition therapy and a corticosteroid and/or an immunomodulator, or who are intolerant to or have contraindications for such therapies.

Ulcerative colitis

Humira is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies.

Uveitis

Humira is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients who have had an inadequate response to corticosteroids, in patients in need of corticosteroid-sparing, or in whom corticosteroid treatment is inappropriate.

4.2 Posology and method of administration

Humira treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Humira is indicated. Ophthalmologists are advised to consult with an appropriate specialist before initiation of treatment with Humira (see section 4.4). Patients treated with Humira should be given the special alert card.

After proper training in injection technique, patients may self-inject with Humira if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary.

During treatment with Humira, other concomitant therapies (e.g., corticosteroids and/or immunomodulatory agents) should be optimised.

Posology

Rheumatoid arthritis

The recommended dose of Humira for adult patients with rheumatoid arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection. Methotrexate should be continued during treatment with Humira.

Glucocorticoids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or analgesics can be continued during treatment with Humira. Regarding combination with disease modifying anti-rheumatic drugs other than methotrexate see sections 4.4 and 5.1.

In monotherapy, some patients who experience a decrease in their response may benefit from an increase in dose intensity to 40 mg adalimumab every week.

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period.

Dose interruption

There may be a need for dose interruption, for instance before surgery or if a serious infection occurs.

Available data suggest that re-introduction of Humira after discontinuation for 70 days or longer resulted in the same magnitudes of clinical response and similar safety profile as before dose interruption.

Ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and psoriatic arthritis

The recommended dose of Humira for patients with ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and for patients with psoriatic arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection.

Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period.

Psoriasis

The recommended dose of Humira for adult patients is an initial dose of 80 mg administered subcutaneously, followed by 40 mg subcutaneously given every other week starting one week after the initial dose.

Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

Beyond 16 weeks, patients with inadequate response may benefit from an increase in dosing frequency to 40 mg every week. The benefits and risks of continued weekly Humira therapy should be carefully reconsidered in a patient with an inadequate response after the increase in dosing frequency (see section 5.1). If adequate response is achieved with an increased dosing frequency, the dose may subsequently be reduced to 40 mg every other week.

Hidradenitis suppurativa

The recommended Humira dose regimen for adult patients with hidradenitis suppurativa (HS) is 160 mg initially at Day 1 (given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later at Day 15 (given as two 40 mg injections in one day). Two weeks later (Day 29) continue with a dose of 40 mg every week. Antibiotics may be continued during treatment with Humira if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with Humira.

Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period.

Should treatment be interrupted, Humira 40 mg every week may be re-introduced (see section 5.1).

The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated (see section 5.1).

Crohn's disease

The recommended Humira induction dose regimen for adult patients with moderately to severely active Crohn's disease is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg at Week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 160 mg at Week 0 (dose can be administered as four injections in one day or as two injections per day for two consecutive days), 80 mg at Week 2, can be used with the awareness that the risk for adverse events is higher during induction.

After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Alternatively, if a patient has stopped Humira and signs and symptoms of disease recur, Humira may be re-administered. There is little experience from re-administration after more than 8 weeks since the previous dose.

During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.

Some patients who experience decrease in their response may benefit from an increase in dosing frequency to 40 mg Humira every week.

Some patients who have not responded by Week 4 may benefit from continued maintenance therapy through Week 12. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

Ulcerative colitis

The recommended Humira induction dose regimen for adult patients with moderate to severe ulcerative colitis is 160 mg at Week 0 (dose can be administered as four injections in one day or as two injections per day for two consecutive days) and 80 mg at Week 2. After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection.

During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines.

Some patients who experience decrease in their response may benefit from an increase in dosing frequency to 40 mg Humira every week.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 2-8 weeks of treatment. Humira therapy should not be continued in patients failing to respond within this time period.

Uveitis

The recommended dose of Humira for adult patients with uveitis is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. There is limited experience in the initiation of treatment with Humira alone. Treatment with Humira can be initiated in combination with corticosteroids and/or with other non-biologic immunomodulatory agents. Concomitant corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice starting two weeks after initiating treatment with Humira.

It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis (see section 5.1).

Elderly

No dose adjustment is required.

Renal and/or hepatic impairment

Humira has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made.

Paediatric population

Juvenile idiopathic arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 2 to 12 years of age

The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, aged 2 - 12 years, is 24 mg/m² body surface area up to a maximum single dose of 20 mg adalimumab (for patients aged 2-<4) and up to a maximum single dose of 40 mg adalimumab (for patients aged 4-12) administered every other week via subcutaneous injection. The volume for injection is selected based on the patients' height and weight (Table 1). A 40 mg/0.8 ml paediatric vial is available for patients who need to administer less than the full 40 mg dose.

Table 1. Humira Dose in Millilitres (ml) by Height and Weight of Patients for Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Enthesitis-Related Arthritis

Height (cm)	Total Body Weight (kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

*Maximum single dose is 40 mg (0.8 ml)

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 13 years of age

For patients from 13 years of age, a dose of 40 mg is administered every other week regardless of body surface area.

Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period.

There is no relevant use of Humira in patients aged <2 years for this indication.

Enthesitis-related arthritis

The recommended dose of Humira for patients with enthesitis-related arthritis 6 years of age and older is 24 mg/m² body surface area up to a maximum single dose of 40 mg adalimumab administered every other week via subcutaneous injection. The volume for injection is selected based on the patients' height and weight (Table 1).

Humira has not been studied in patients with enthesitis-related arthritis aged less than 6 years.

Paediatric plaque psoriasis

The recommended Humira dose is 0.8 mg per kg body weight (up to a maximum of 40 mg per dose) administered subcutaneously weekly for the first two doses and every other week thereafter. Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully considered in a patient not responding within this time period.

If retreatment with Humira is indicated, the above guidance on dose and treatment duration should be followed.

The safety of Humira in paediatric patients with plaque psoriasis has been assessed for a mean of 13 months.

There is no relevant use of Humira in children aged less than 4 years for this indication.

The volume for injection is selected based on the patients' weight (Table 2).

Table 2: Humira Dose in Milliliters (mL) by Weight for Patients with Paediatric Psoriasis

Body Weight (kg)	Paediatric Psoriasis Dose
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Paediatric Crohn's disease

Paediatric Crohn's disease patients < 40 kg:

The recommended Humira induction dose regimen for paediatric subjects with moderately to severely active Crohn's disease is 40 mg at Week 0 followed by 20 mg at Week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 80 mg at Week 0 (dose can be administered as two injections in one day), 40 mg at Week 2 can be used, with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose.

After induction treatment, the recommended dose is 20 mg every other week via subcutaneous injection. Some subjects who experience insufficient response may benefit from an increase in dosing frequency to 20 mg Humira every week.

Paediatric Crohn's disease patients ≥ 40 kg:

The recommended Humira induction dose regimen for paediatric subjects with moderately to severely active Crohn's disease is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg at Week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 160 mg at Week 0 (dose can be administered as four injections in one day or as two injections per day for two consecutive days), 80 mg at Week 2 can be used, with the awareness that the risk for adverse events may be higher with use of the higher induction dose.

After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Some subjects who experience insufficient response may benefit from an increase in dosing frequency to 40 mg Humira every week.

Continued therapy should be carefully considered in a subject not responding by Week 12.

There is no relevant use of Humira in children aged below 6 years for this indication.

Paediatric hidradenitis suppurativa

The safety and efficacy of Humira in children aged 12-17 years have not yet been established for hidradenitis suppurativa. No data are available. There is no relevant use of Humira in children aged below 12 years for this indication.

Paediatric ulcerative colitis

The safety and efficacy of Humira in children aged 4-17 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Humira in children aged <4 years for this indication.

Psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis

There is no relevant use of Humira in the paediatric population for the indications of ankylosing spondylitis and psoriatric arthritis.

Paediatric uveitis

The safety and efficacy of Humira in children aged 2-17 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Humira is administered by subcutaneous injection. Full instructions for use are provided in the package leaflet.

A 40 mg paediatric vial is available for patients who need to administer less than the full 40 mg dose.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Active tuberculosis or other severe infections such as sepsis, and opportunistic infections (see section 4.4).

Moderate to severe heart failure (NYHA class III/IV) (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

In order to improve traceability of biological medicinal products, the tradename and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Infections

Patients taking TNF-antagonists are more susceptible to serious infections. Impaired lung function may increase the risk for developing infections. Patients must therefore be monitored closely for infections, including tuberculosis, before, during and after treatment with Humira. Because the elimination of adalimumab may take up to four months, monitoring should be continued throughout this period.

Treatment with Humira should not be initiated in patients with active infections including chronic or localized infections until infections are controlled. In patients who have been exposed to tuberculosis and patients who have travelled in areas of high risk of tuberculosis or endemic mycoses, such as histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis, the risk and benefits of treatment with Humira should be considered prior to initiating therapy (see *Other opportunistic infections*).

Patients who develop a new infection while undergoing treatment with Humira, should be monitored closely and undergo a complete diagnostic evaluation. Administration of Humira should be discontinued if a patient develops a new serious infection or sepsis, and appropriate antimicrobial or antifungal therapy should be initiated until the infection is controlled. Physicians should exercise caution when considering the use of Humira in patients with a history of recurring infection or with underlying conditions which may predispose patients to infections, including the use of concomitant immunosuppressive medications.

Serious infections

Serious infections, including sepsis, due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, parasitic, viral, or other opportunistic infections such as listeriosis, legionellosis and pneumocystis have been reported in patients receiving Humira.

Other serious infections seen in clinical trials include pneumonia, pyelonephritis, septic arthritis and septicaemia. Hospitalisation or fatal outcomes associated with infections have been reported.

Tuberculosis

Tuberculosis, including reactivation and new onset of tuberculosis, has been reported in patients receiving Humira. Reports included cases of pulmonary and extra-pulmonary (i.e. disseminated) tuberculosis.

Before initiation of therapy with Humira, all patients must be evaluated for both active or inactive ("latent") tuberculosis infection. This evaluation should include a detailed medical assessment of patient history of tuberculosis or possible previous exposure to people with active tuberculosis and previous and/or current immunosuppressive therapy. Appropriate screening tests (i.e. tuberculin skin test and chest X-ray) should be performed in all patients (local recommendations may apply). It is recommended that the conduct and results of these tests are recorded in the patient alert card. Prescribers are reminded of the risk of false negative tuberculin skin test results, especially in patients who are severely ill or immunocompromised.

If active tuberculosis is diagnosed, Humira therapy must not be initiated (see section 4.3).

In all situations described below, the benefit/risk balance of therapy should be very carefully considered.

If latent tuberculosis is suspected, a physician with expertise in the treatment of tuberculosis should be consulted.

If latent tuberculosis is diagnosed, appropriate treatment must be started with anti-tuberculosis prophylaxis treatment before the initiation of Humira, and in accordance with local recommendations.

Use of anti-tuberculosis prophylaxis treatment should also be considered before the initiation of Humira in patients with several or significant risk factors for tuberculosis despite a negative test for tuberculosis and in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed.

Despite prophylactic treatment for tuberculosis, cases of reactivated tuberculosis have occurred in patients treated with Humira. Some patients who have been successfully treated for active tuberculosis have redeveloped tuberculosis while being treated with Humira.

Patients should be instructed to seek medical advice if signs/symptoms suggestive of a tuberculosis infection (e.g., persistent cough, wasting/weight loss, low grade fever, listlessness) occur during or after therapy with Humira.

Other opportunistic infections

Opportunistic infections, including invasive fungal infections have been observed in patients receiving Humira. These infections have not consistently been recognised in patients taking TNF-antagonists and this resulted in delays in appropriate treatment, sometimes resulting in fatal outcomes.

For patients who develop the signs and symptoms such as fever, malaise, weight loss, sweats, cough, dyspnea, and/or pulmonary infiltrates or other serious systemic illness with or without concomitant

shock an invasive fungal infection should be suspected and administration of Humira should be promptly discontinued. Diagnosis and administration of empiric antifungal therapy in these patients should be made in consultation with a physician with expertise in the care of patients with invasive fungal infections.

Hepatitis B reactivation

Reactivation of hepatitis B has occurred in patients receiving a TNF-antagonist including Humira, who are chronic carriers of this virus (i.e. surface antigen positive). Some cases have had a fatal outcome. Patients should be tested for HBV infection before initiating treatment with Humira. For patients who test positive for hepatitis B infection, consultation with a physician with expertise in the treatment of hepatitis B is recommended.

Carriers of HBV who require treatment with Humira should be closely monitored for signs and symptoms of active HBV infection throughout therapy and for several months following termination of therapy. Adequate data from treating patients who are carriers of HBV with anti-viral therapy in conjunction with TNF-antagonist therapy to prevent HBV reactivation are not available. In patients who develop HBV reactivation, Humira should be stopped and effective anti-viral therapy with appropriate supportive treatment should be initiated.

Neurological events

TNF-antagonists including Humira have been associated in rare instances with new onset or exacerbation of clinical symptoms and/or radiographic evidence of central nervous system demyelinating disease including multiple sclerosis and optic neuritis, and peripheral demyelinating disease, including Guillain-Barré syndrome. Prescribers should exercise caution in considering the use of Humira in patients with pre-existing or recent-onset central or peripheral nervous system demyelinating disorders; discontinuation of Humira should be considered if any of these disorders develop. There is a known association between intermediate uveitis and central demyelinating disorders. Neurologic evaluation should be performed in patients with non-infectious intermediate uveitis prior to the initiation of Humira therapy and regularly during treatment to assess for pre-existing or developing central demyelinating disorders.

Allergic reactions

Serious allergic reactions associated with Humira were rare during clinical trials. Non-serious allergic reactions associated with Humira were uncommon during clinical trials.Reports of serious allergic reactions including anaphylaxis have been received following Humira administration. If an anaphylactic reaction or other serious allergic reaction occurs, administration of Humira should be discontinued immediately and appropriate therapy initiated.

Immunosuppression

In a study of 64 patients with rheumatoid arthritis that were treated with Humira, there was no evidence of depression of delayed-type hypersensitivity, depression of immunoglobulin levels, or change in enumeration of effector T-, B, - NK-cells, monocyte/macrophages, and neutrophils.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

In the controlled portions of clinical trials of TNF-antagonists, more cases of malignancies including lymphoma have been observed among patients receiving a TNF-antagonist compared with control patients. However, the occurrence was rare. In the post marketing setting, cases of leukemia have been reported in patients treated with a TNF-antagonist. There is an increased background risk for lymphoma and leukemia in rheumatoid arthritis patients with long-standing highly active, inflammatory disease, which complicatesthe risk estimation. With the current knowledge, a possible

risk for the development of lymphomas, leukemia, and other malignancies in patients treated with a TNF-antagonist cannot be excluded.

Malignancies, some fatal, have been reported among children, adolescents and young adults (up to 22 years of age) treated with TNF-antagonists (initiation of therapy ≤ 18 years of age), including adalimumab in the post marketing setting. Approximately half the cases were lymphomas. The other cases represented a variety of different malignancies and included rare malignancies usually associated with immunosuppression. A risk for the development of malignancies in children and adolescents treated with TNF-antagonists cannot be excluded.

Rare postmarketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been identified in patients treated with adalimumab. This rare type of T-cell lymphoma has a very aggressive disease course and is usually fatal. Some of these hepatosplenic T-cell lymphomas with Humira have occurred in young adult patients on concomitant treatment with azathioprine or 6-mercaptopurine used for inflammatory bowel disease. The potential risk with the combination of azathioprine or 6-mercaptopurine and Humira should be carefully considered. A risk for the development of hepatosplenic T-cell lymphoma in patients treated with Humira cannot be excluded (see section 4.8).

No studies have been conducted that include patients with a history of malignancy or in whom treatment with Humira is continued following development of malignancy. Thus additional caution should be exercised in considering Humira treatment of these patients (see section 4.8).

All patients, and in particular patients with a medical history of extensive immunosuppressant therapy or psoriasis patients with a history of PUVA treatment should be examined for the presence of non-melanoma skin cancer prior to and during treatment with Humira. Melanoma and Merkel cell carcinoma have also been reported in patients treated with TNF-antagonists including adalimumab (see section 4.8).

In an exploratory clinical trial evaluating the use of another TNF-antagonist, infliximab, in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD), more malignancies, mostly in the lung or head and neck, were reported in infliximab-treated patients compared with control patients. All patients had a history of heavy smoking. Therefore, caution should be exercised when using any TNF-antagonist in COPD patients, as well as in patients with increased risk for malignancy due to heavy smoking.

With current data it is not known if adalimumab treatment influences the risk for developing dysplasia or colon cancer. All patients with ulcerative colitis who are at increased risk for dysplasia or colon carcinoma (for example, patients with long-standing ulcerative colitis or primary sclerosing cholangitis), or who had a prior history of dysplasia or colon carcinoma should be screened for dysplasia at regular intervals before therapy and throughout their disease course. This evaluation should include colonoscopy and biopsies per local recommendations.

Haematologic reactions

Rare reports of pancytopaenia including aplastic anaemia have been reported with TNF-antagonists. Adverse events of the haematologic system, including medically significant cytopoenia (e.g. thrombocytopaenia, leucopaenia) have been reported with Humira. All patients should be advised to seek immediate medical attention if they develop signs and symptoms suggestive of blood dyscrasias (e.g. persistent fever, bruising, bleeding, pallor) while on Humira. Discontinuation of Humira therapy should be considered in patients with confirmed significant haematologic abnormalities.

Vaccinations

Similar antibody responses to the standard 23-valent pneumococcal vaccine and the influenza trivalent virus vaccination were observed in a study in 226 adult subjects with rheumatoid arthritis

who were treated with adalimumab or placebo. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines in patients receiving Humira.

It is recommended that paediatric patients, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Humira therapy.

Patients on Humira may receive concurrent vaccinations, except for live vaccines. Administration of live vaccines to infants exposed to adalimumab in utero is not recommended for 5 months following the mother's last adalimumab injection during pregnancy.

Congestive heart failure

In a clinical trial with another TNF-antagonist worsening congestive heart failure and increased mortality due to congestive heart failure have been observed. Cases of worsening congestive heart failure have also been reported in patients receiving Humira. Humira should be used with caution in patients with mild heart failure (NYHA class I/II). Humira is contraindicated in moderate to severe heart failure (see section 4.3). Treatment with Humira must be discontinued in patients who develop new or worsening symptoms of congestive heart failure.

Autoimmune processes

Treatment with Humira may result in the formation of autoimmune antibodies. The impact of long-term treatment with Humira on the development of autoimmune diseases is unknown. If a patient develops symptoms suggestive of a lupus-like syndrome following treatment with Humira and is positive for antibodies against double-stranded DNA, further treatment with Humira should not be given (see section 4.8).

Concurrent administration of biologic DMARDS or TNF-antagonists

Serious infections were seen in clinical studies with concurrent use of anakinra and another TNF-antagonist, etanercept, with no added clinical benefit compared to etanercept alone. Because of the nature of the adverse events seen with the combination of etanercept and anakinra therapy, similar toxicities may also result from the combination of anakinra and other TNF-antagonists. Therefore, the combination of adalimumab and anakinra is not recommended. (See section 4.5).

Concomitant administration of adalimumab with other biologic DMARDS (e.g, anakinra and abatacept) or other TNF-antagonists is not recommended based upon the possible increased risk for infections, including serious infections and other potential pharmacological interactions. (See section 4.5).

Surgery

There is limited safety experience of surgical procedures in patients treated with Humira. The long half-life of adalimumab should be taken into consideration if a surgical procedure is planned. A patient who requires surgery while on Humira should be closely monitored for infections, and appropriate actions should be taken. There is limited safety experience in patients undergoing arthroplasty while receiving Humira.

Small bowel obstruction

Failure to respond to treatment for Crohn's disease may indicate the presence of fixed fibrotic stricture that may require surgical treatment. Available data suggest that Humira does not worsen or cause strictures.

Elderly

The frequency of serious infections among Humira treated subjects over 65 years of age (3.7%) was higher than for those under 65 years of age (1.5%). Some of those had a fatal outcome. Particular attention regarding the risk for infection should be paid when treating the elderly.

Paediatric population

See Vaccinations above.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Humira has been studied in rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis and psoriatic arthritis patients taking Humira as monotherapy and those taking concomitant methotrexate. Antibody formation was lower when Humira was given together with methotrexate in comparison with use as monotherapy. Administration of Humira without methotrexate resulted in increased formation of antibodies, increased clearance and reduced efficacy of adalimumab (see section 5.1).

The combination of Humira and anakinra is not recommended (see section 4.4 "Concurrent administration of biologic DMARDS or TNF-antagonists").

The combination of Humira and abatacept is not recommended (see section 4.4 "Concurrent administration of biologic DMARDS or TNF-antagonists").

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of child bearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing potential are strongly recommended to use adequate contraception to prevent pregnancy and continue its use for at least five months after the last Humira treatment.

Pregnancy

For Humira, limited clinical data on exposed pregnancies are available

In a developmental toxicity study conducted in monkeys, there was no indication of maternal toxicity, embryotoxicity or teratogenicity. Preclinical data on postnatal toxicity of adalimumab are not available (see section 5.3).

Due to its inhibition of TNFα, adalimumab administered during pregnancy could affect normal immune responses in the newborn. Administration of adalimumab is not recommended during pregnancy.

Adalimumab may cross the placenta into the serum of infants born to women treated with adalimumab during pregnancy. Consequently, these infants may be at increased risk for infection. Administration of live vaccines to infants exposed to adalimumab in utero is not recommended for 5 months following the mother's last adalimumab injection during pregnancy.

Breast feeding

It is not known whether adalimumab is excreted in human milk or absorbed systemically after ingestion.

However, because human immunoglobulins are excreted in milk, women must not breast-feed for at least five months after the last Humira treatment.

Fertility

Preclinical data on fertility effects of adalimumab are not available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Humira may have a minor influence on the ability to drive and use machines. Vertigo and visual impairment may occur following administration of Humira (see Section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Humira was studied in 9,506 patients in pivotal controlled and open label trials for up to 60 months or more. These trials included rheumatoid arthritis patients with short term and long standing disease, juvenile idiopathic arthritis (polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis) as well as axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS), psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, hidradenitis suppurativa and uveitis patients. The pivotal controlled studies involved 6,089 patients receiving Humira and 3,801 patients receiving placebo or active comparator during the controlled period.

The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events during the double-blind, controlled portion of pivotal studies was 5.9% for patients taking Humira and 5.4% for control treated patients.

The most commonly reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and sinusitis), injection site reactions (erythema, itching, haemorrhage, pain or swelling), headache and musculoskeletal pain.

Serious adverse reactions have been reported for Humira. TNF-antagonists, such as Humira affect the immune system and their use may affect the body's defense against infection and cancer.
Fatal and life-threatening infections (including sepsis, opportunistic infections and TB), HBV reactivation and various malignancies (including leukaemia, lymphoma and HSTCL) have also been reported with use of Humira.

Serious haematological, neurological and autoimmune reactions have also been reported. These include rare reports of pancytopenia, aplastic anaemia, central and peripheral demyelinating events and reports of lupus, lupus-related conditions and Stevens-Johnson syndrome.

Paediatric population

Undesirable effects in paediatric patients

In general, the adverse events in paediatric patients were similar in frequency and type to those seen in adult patients.

Tabulated list of adverse reactions

The following list of adverse reactions is based on experience from clinical trials and on postmarketing experience and are displayed by system organ class and frequency in Table 3 below: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. The highest frequency seen among the various indications has been included. An asterisk (*) appears in the SOC column if further information is found elsewhere in sections 4.3, 4.4 and 4.8.

Table 3
Undesirable Effects

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Infections and infestations*	Very common	respiratory tract infections (including lower and upper respiratory tract infection, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis and pneumonia herpes viral)
	Common	systemic infections (including sepsis, candidiasis and influenza), intestinal infections (including gastroenteritis viral), skin and soft tissue infections (including paronychia, cellulitis, impetigo, necrotising fasciitis and herpes zoster), ear infections, oral infections (including herpes simplex, oral herpes and tooth infections), reproductive tract infections (including vulvovaginal mycotic infection), urinary tract infections (including pyelonephritis), fungal infections, joint infections
	Uncommon	neurological infections (including viral meningitis), opportunistic infections and tuberculosis (including coccidioidomycosis, histoplasmosis and mycobacterium avium complex infection), bacterial infections, eye infections, diverticulitis[1)]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)*	Common	skin cancer excluding melanoma (including basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma), benign neoplasm
	Uncommon	lymphoma**, solid organ neoplasm (including breast cancer, lung neoplasm and thyroid neoplasm), melanoma**
	Rare	leukaemia[1)]
	Not Known	hepatosplenic T-cell lymphoma[1)] Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin)[1)]

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
Blood and the lymphatic system disorders*	Very common	leucopaenia (including neutropaenia and agranulocytosis), anaemia
	Common	leucocytosis, thrombocytopaenia
	Uncommon	idiopathic thrombocytopaenic purpura
	Rare	Pancytopaenia
Immune system disorders*	Common	hypersensitivity, allergies (including seasonal allergy)
	Uncommon	sarcoidosis[1)], vasculitis
	Rare	anaphylaxis [1)]
Metabolism and nutrition disorders	Very common	lipids increased
	Common	hypokalaemia, uric acid increased, blood sodium abnormal, hypocalcaemia, hyperglycaemia, hypophosphataemia, dehydration
Psychiatric disorders	Common	mood alterations (including depression), anxiety, insomnia
Nervous system disorders*	Very common	headache
	Common	paraesthesias (including hypoaesthesia), migraine, nerve root compression
	Uncommon	cerebrovascular accident [1)], tremor, neuropathy

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
	Rare	multiple sclerosis, demyelinating disorder (e.g. optic neuritis, Guillain-Barré syndrome) [1)]
Eye disorders	Common	visual impairment, conjunctivitis, blepharitis, eye swelling
	Uncommon	diplopia
Ear and labyrinth disorders	Common	vertigo
	Uncommon	deafness, tinnitus
Cardiac disorders*	Common	tachycardia
	Uncommon	myocardial infarction[1)], arrhythmia, congestive heart failure
	Rare	cardiac arrest
Vascular disorders	Common	hypertension, flushing, haematoma
	Uncommon	aortic aneurysm, vascular arterial occlusion, thrombophlebitis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*	Common	asthma, dyspnoea, cough
	Uncommon	pulmonary embolism[1)], interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonitis pleural effusion[1)]
	Rare	pulmonary fibrosis[1)]
Gastrointestinal disorders	Very common	abdominal pain, nausea and vomiting

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
	Common	GI haemorrhage, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, sicca syndrome
	Uncommon	pancreatitis, dysphagia, face oedema
	Rare	intestinal perforation[1)]
Hepato-biliary disorders*	Very Common	elevated liver enzymes
	Uncommon	cholecystitis and cholelithiasis, hepatic steatosis, bilirubin increased
	Rare	hepatitis reactivation of hepatitis B[1)] autoimmune hepatitis[1)]
	Not known	liver failure[1)]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very Common	rash (including exfoliative rash),
	Common	worsening or new onset of psoriasus (including palmplantar pustular psoriasis)[1)], urticaria, bruising (including purpura), dermatitis (including eczema), onychoclasis, hyperhydrosis, alopecia [1)], pruritus
	Uncommon	night sweats, scar
	Rare	erythema multiforme[1)], Stevens-Johnson syndrome[1)], angioedema[1)], cutaneous vasculitis[1)]
	Not known	worsening of symptoms of dermatomyositis[1)]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	musculoskeletal pain
	Common	muscle spasms (including blood creatine

System Organ Class	Frequency	Adverse Reaction
		phosphokinase increased)
	Uncommon	rhabdomyolysis, systemic lupus erythematosus
	Rare	lupus-like syndrome[1)]
Renal and urinary disorders	Common	renal impairment, haematuria
	Uncommon	nocturia
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions*	Very Common	injection site reaction (including injection site erythema)
	Common	chest pain, oedema, pyrexia[1)]
	Uncommon	inflammation
Investigations*	Common	coagulation and bleeding disorders (including activated partial thromboplastin time prolonged), autoantibody test positive (including double stranded DNA antibody), blood lactate dehydrogenase increased
Injury, poisoning and procedural complications	Common	impaired healing

* further information is found elsewhere in sections 4.3, 4.4 and 4.8
** including open label extension studies
[1)] including spontaneous reporting data

Hidradenitis suppurativa

The safety profile for patients with HS treated with Humira weekly was consistent with the known safety profile of Humira.

Uveitis

The safety profile for patients with uveitis treated with Humira every other week was consistent with the known safety profile of Humira.

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

In the pivotal controlled trials in adults and children, 12.9% of patients treated with Humira developed injection site reactions (erythema and/or itching, haemorrhage, pain or swelling), compared to 7.2% of patients receiving placebo or active control. Injection site reactions generally did not necessitate discontinuation of the medicinal product.

Infections

In the pivotal controlled trials in adults and children, the rate of infection was 1.51 per patient year in the Humira treated patients and 1.46 per patient year in the placebo and active control-treated patients. The infections consisted primarily of nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, and sinusitis. Most patients continued on Humira after the infection resolved.

The incidence of serious infections was 0.04 per patient year in Humira treated patients and 0.03 per patient year in placebo and active control – treated patients.

In controlled and open label adult and paediatric studies with Humira, serious infections (including fatal infections, which occurred rarely) have been reported, which include reports of tuberculosis (including miliary and extra-pulmonary locations) and invasive opportunistic infections (e.g. disseminated or extrapulmonary histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis candidiasis, aspergillosis and listeriosis). Most of the cases of tuberculosis occurred within the first eight months after initiation of therapy and may reflect recrudescence of latent disease.

Malignancies and lymphoproliferative disorders

No malignancies were observed in 249 paediatric patients with an exposure of 655.6 patient years during Humira trials in patients with juvenile idiopathic arthritis (polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis). In addition, no malignancies were observed in 192 paediatric patients with an exposure of 498.1 patient years during Humira trials in paediatric patients with Crohn's disease. No malignancies were observed in 77 paediatric patients with an exposure of 80.0 patient years during a Humira trial in paediatric patients with chronic plaque psoriasis.

During the controlled portions of pivotal Humira trials in adults of at least 12 weeks in duration in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS, psoriatic arthritis, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohn's disease, ulcerative colitis and uveitis, malignancies, other than lymphoma and non-melanoma skin cancer, were observed at a rate (95% confidence interval) of 6.8 (4.4, 10.5) per 1,000 patient-years among 5,291 Humira treated patients *versus* a rate of 6.3 (3.4, 11.8) per 1,000 patient-years among 3,444 control patients (median duration of treatment was 4.0 months for Humira and 3.8 months for control-treated patients). The rate (95% confidence interval) of non-melanoma skin cancers was 8.8 (6.0, 13.0) per 1,000 patient-years among Humira-treated patients and 3.2 (1.3, 7.6) per 1,000 patient-years among control patients. Of these skin cancers, squamous cell carcinomas occurred at rates (95% confidence interval) of 2.7 (1.4, 5.4) per 1,000 patient-years among Humira-treated patients and 0.6 (0.1, 4.5) per 1,000 patient-years among control patients. The rate (95% confidence interval) of lymphomas was 0.7 (0.2, 2.7) per 1,000 patient-years among Humira-treated patients and 0.6 (0.1, 4.5) per 1,000 patient-years among control patients.

When combining controlled portions of these trials and ongoing and completed open label extension studies with a median duration of approximately 3.3 years including 6,427 patients and over 26,439 patient-years of therapy, the observed rate of malignancies, other than lymphoma and non-melanoma skin cancers is approximately 8.5 per 1,000 patient years. The observed rate of non-melanoma skin cancers is approximately 9.6 per 1,000 patient years, and the observed rate of lymphomas is approximately 1.3 per 1,000 patient years.

In post-marketing experience from January 2003 to December 2010, predominantly in patients with rheumatoid arthritis, the reported rate of malignancies is approximately 2.7 per 1,000 patient

treatment years. The reported rates for non-melanoma skin cancers and lymphomas are approximately 0.2 and 0.3 per 1,000 patient treatment years, respectively (see section 4.4).

Rare post-marketing cases of hepatosplenic T-cell lymphoma have been reported in patients treated with adalimumab (see section 4.4).

Autoantibodies

Patients had serum samples tested for autoantibodies at multiple time points in rheumatoid arthritis studies I – V. In these trials, 11.9% of patients treated with Humira and 8.1% of placebo and active control – treated patients that had negative baseline anti-nuclear antibody titres reported positive titres at Week 24. Two patients out of 3,441 treated with Humira in all rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis studies developed clinical signs suggestive of new-onset lupus-like syndrome. The patients improved following discontinuation of therapy. No patients developed lupus nephritis or central nervous system symptoms.

Hepato-biliary events

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis with a control period duration ranging from 4 to 104 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 3.7% of Humira-treated patients and 1.6% of control-treated patients.

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who were 4 to 17 years and enthesitis-related arthritis who were 6 to 17 years, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 6.1% of Humira-treated patients and 1.3% of control-treated patients. Most ALT elevations occurred with concomitant methotrexate use. No ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in the Phase 3 trial of Humira in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who were 2 to <4 years.

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis with a control period ranging from 4 to 52 weeks. ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 0.9% of Humira-treated patients and 0.9% of controlled-treated patients.

In the Phase 3 trial of Humira in patients with paediatric Crohn's disease which evaluated efficacy and safety of two body weight adjusted maintenance dose regimens following body weight adjusted induction therapy up to 52 weeks of treatment, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2.6% (5/192) of patients of whom 4 were receiving concomitant immunosuppressants at baseline.

In controlled Phase 3 trials of Humira in patients with plaque Psoriasis with a control period duration ranging from 12 to 24 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 1.8% of Humira-treated patients and 1.8% of control-treated patients.

No ALT elevations ≥3 X ULN occurred in the Phase 3 trial of Humira in paediatric patients with plaque psoriasis.

In controlled trials of Humira (initial doses of 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2, followed by 40 mg every week starting at Week 4), in patients with hidradenitis suppurativa with a control period duration ranging from 12 to 16 weeks, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 0.3% of Humira-treated patients and 0.6% of control-treated patients.

In controlled trials of Humira (initial doses of 80 mg at Week 0 followed by 40 mg every other week starting at Week 1) in patients with uveitis up to 80 weeks with a median exposure of 166.5 days and 105.0 days in Humira-treated and control-treated patients, respectively, ALT elevations ≥ 3 x ULN occurred in 2.4% of Humira-treated patients and 2.4% of control-treated patients.

Across all indications in clinical trials patients with raised ALT were asymptomatic and in most cases elevations were transient and resolved on continued treatment. However, there have also been post-marketing reports of liver failure as well as less severe liver disorders that may precede liver failure, such as hepatitis including autoimmune hepatitis in patients receiving adalimumab.

Concurrent treatment with azathioprine/6-mercaptopurine

In adult Crohn's disease studies, higher incidences of malignant and serious infection-related adverse events were seen with the combination of Humira and azathioprine/6-mercaptopurine compared with Humira alone.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No dose-limiting toxicity was observed during clinical trials. The highest dose level evaluated has been multiple intravenous doses of 10 mg/kg, which is approximately 15 times the recommended dose.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, Tumour Necrosis Factor alpha (TNF-α) inhibitors. ATC code: L04AB04

Mechanism of action

Adalimumab binds specifically to TNF and neutralizes the biological function of TNF by blocking its interaction with the p55 and p75 cell surface TNF receptors.

Adalimumab also modulates biological responses that are induced or regulated by TNF, including changes in the levels of adhesion molecules responsible for leukocyte migration (ELAM-1, VCAM-1, and ICAM-1 with an IC_{50} of0.1-0.2 nM).

Pharmacodynamic effects

After treatment with Humira, a rapid decrease in levels of acute phase reactants of inflammation (C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)) and serum cytokines (IL-6) was observed, compared to baseline in patients with rheumatoid arthritis. Serum levels of matrix metalloproteinases (MMP-1 and MMP-3) that produce tissue remodelling responsible for cartilage destruction were also decreased after Humira administration. Patients treated with Humira usually experienced improvement in haematological signs of chronic inflammation.

A rapid decrease in CRP levels was also observed in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis and hidradenitis suppurativa after treatment with Humira. In patients with Crohn's disease a reduction of the number of cells expressing inflammatory markers in the colon including a significant reduction of expression of TNFα was seen. Endoscopic studies in intestinal mucosa have shown evidence of mucosal healing in adalimumab treated patients.

Clinical efficacy and safety

Rheumatoid arthritis

Humira was evaluated in over 3000 patients in all rheumatoid arthritis clinical trials. The efficacy and safety of Humira were assessed in five randomised, double-blind and well-controlled studies. Some patients were treated for up to 120 months duration.

RA study I evaluated 271 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old, had failed therapy with at least one disease-modifying, anti rheumatic drug and had insufficient efficacy with methotrexate at doses of 12.5 to 25 mg (10 mg if methotrexate-intolerant) every week and whose methotrexate dose remained constant at 10 to 25 mg every week. Doses of 20, 40 or 80 mg of Humira or placebo were given every other week for 24 weeks.

RA study II evaluated 544 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old and had failed therapy with at least one disease-modifying, anti-rheumatic drugs. Doses of 20 or 40 mg of Humira were given by subcutaneous injection every other week with placebo on alternative weeks or every week for 26 weeks; placebo was given every week for the same duration. No other disease-modifying anti-rheumatic drugs were allowed.

RA study III evaluated 619 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old, and who had an ineffective response to methotrexate at doses of 12.5 to 25 mg or have been intolerant to 10 mg of methotrexate every week. There were three groups in this study. The first received placebo injections every week for 52 weeks. The second received 20 mg of Humira every week for 52 weeks. The third group received 40 mg of Humira every other week with placebo injections on alternate weeks.Upon completion of the first 52 weeks, 457 patients enrolled in an open-label extension phase in which 40 mg of Humira/MTX was administered every other week up to 10 years.

RA study IV primarily assessed safety in 636 patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who were ≥ 18 years old. Patients were permitted to be either disease-modifying, anti-rheumatic drug-naïve or to remain on their pre-existing rheumatologic therapy provided that therapy was stable for a minimum of 28 days. These therapies include methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine and/or gold salts. Patients were randomised to 40 mg of Humira or placebo every other week for 24 weeks.

RA study V evaluated 799 methotrexate-naïve, adult patients with moderate to severely active early rheumatoid arthritis (mean disease duration less than 9 months). This study evaluated the efficacy of Humira 40 mg every other week/methotrexate combination therapy, Humira 40 mg every other week monotherapy and methotrexate monotherapy in reducing the signs and symptoms and rate of progression of joint damage in rheumatoid arthritis for 104 weeks.

The primary end point in RA studies I, II and III and the secondary endpoint in RA study IV was the percent of patients who achieved an ACR 20 response at Week 24 or 26. The primary endpoint in RA study V was the percent of patients who achieved an ACR 50 response at Week 52. RA studies III and V had an additional primary endpoint at 52 weeks of retardation of disease progression (as detected by X-ray results). RA study III also had a primary endpoint of changes in quality of life.

ACR response

The percent of Humira-treated patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses was consistent across RA studies I, II and III. The results for the 40 mg every other week dose are summarised in Table 4.

Table 4
ACR Responses in Placebo-Controlled Trials
(Percent of Patients)

Response	RA Study I[a]**		RA Study II[a]**		RA Study 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 months	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 months	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 months	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 months	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 months	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 months	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] RA study I at 24 weeks, RA study II at 26 weeks , and RA study III at 24 and 52 weeks
[b] 40 mg Humira administered every other week
[c] MTX = methotrexate
**p < 0.01, Humira *versus* placebo

In RA studies I-IV, all individual components of the ACR response criteria (number of tender and swollen joints, physician and patient assessment of disease activity and pain, disability index (HAQ) scores and CRP (mg/dl) values) improved at 24 or 26 weeks compared to placebo. In RA study III, these improvements were maintained throughout 52 weeks.

In the open-label extension for RA study III, most patients who were ACR responders maintained response when followed for up to 10 years. Of 207 patients who were randomised to Humira 40mg every other week, 114 patients continued on Humira 40 mg every other week for 5 years. Among those, 86 patients (75.4%) had ACR 20 responses; 72 patients (63.2%) had ACR 50 responses; and 41 patients (36%) had ACR 70 responses. Of 207 patients, 81 patients continued on Humira 40 mg every other week for 10 years. Among those, 64 patients (79.0%) had ACR 20 responses; 56 patients (69.1%) had ACR 50 responses; and 43 patients (53.1%) had ACR 70 responses.

In RA study IV, the ACR 20 response of patients treated with Humira plus standard of care was statistically significantly better than patients treated with placebo plus standard of care ($p < 0.001$).

In RA studies I-IV, Humira-treated patients achieved statistically significant ACR 20 and 50 responses compared to placebo as early as one to two weeks after initiation of treatment.

In RA study V with early rheumatoid arthritis patients who were methotrexate naïve, combination therapy with Humira and methotrexate led to faster and significantly greater ACR responses than methotrexate monotherapy and Humira monotherapy at Week 52 and responses were sustained at Week 104 (see Table 5).

Table 5
ACR Responses in RA Study V
(percent of patients)

Response	**MTX n=257**	**Humira n=274**	**Humira/MTX n=268**	**p-value[a]**	**p-value[b]**	**p-value[c]**
ACR 20						
Week 52	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
Week 104	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140

ACR 50						
Week 52	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
Week 104	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
Week 52	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
Week 104	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

a. p-value is from the pairwise comparison of methotrexate monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test.
b. p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test
c. p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and methotrexate monotherapy using the Mann-Whitney U test

At Week 52, 42.9% of patients who received Humira/methotrexate combination therapy achieved clinical remission (DAS28 < 2.6) compared to 20.6% of patients receiving methotrexate monotherapy and 23.4% of patients receiving Humira monotherapy. Humira/methotrexate combination therapy was clinically and statistically superior to methotrexate ($p < 0.001$) and Humira monotherapy ($p < 0.001$) in achieving a low disease state in patients with recently diagnosed moderate to severe rheumatoid arthritis. The response for the two monotherapy arms was similar ($p = 0.447$).

Radiographic response

In RA study III, where Humira treated patients had a mean duration of rheumatoid arthritis of approximately 11 years, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (TSS) and its components, the erosion score and joint space narrowing score. Humira/methotrexate patients demonstrated significantly less radiographic progression than patients receiving methotrexate alone at 6 and 12 months (see Table 6).

In the open-label extension of RA Study III, the reduction in rate of progression of structural damage is maintained for 8 and 10 years in a subset of patients. At 8 years, 81 of 207 patients originally treated with 40 mg Humira every other week were evaluated radiographically. Among those, 48 patients showed no progression of structural damage defined by a change from baseline in the mTSS of 0.5 or less. At 10 years, 79 of 207 patients originally treated with 40 mg Humira every other week were evaluated radiographically. Among those, 40 patients showed no progression of structural damage defined by a change from baseline in the mTSS of 0.5 or less.

Table 6
Radiographic Mean Changes Over 12 Months in RA Study III

	Placebo/ MTX[a]	Humira/MTX 40 mg every other week	Placebo/MTX-Humira/MTX (95% Confidence Interval[b])	p-value
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]methotrexate
[b]95% confidence intervals for the differences in change scores between methotrexate and Humira.
[c]Based on rank analysis
[d]Joint Space Narrowing

In RA study V, structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change in modified Total Sharp Score (see Table 7).

Table 7
Radiographic Mean Changes at Week 52 in RA Study V

	MTX n=257 (95% confidence interval)	Humira n=274 (95% confidence interval)	Humira/MTX n=268 (95% confidence interval)	p-value[a]	p-value[b]	p-value[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-value is from the pairwise comparison of methotrexate monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test.
[b] p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and Humira/methotrexate combination therapy using the Mann-Whitney U test
[c] p-value is from the pairwise comparison of Humira monotherapy and methotrexate monotherapy using the Mann-Whitney U test

Following 52 weeks and 104 weeks of treatment, the percentage of patients without progression (change from baseline in modified Total Sharp Score ≤ 0.5) was significantly higher with Humira/methotrexate combination therapy (63.8% and 61.2% respectively) compared to methotrexate monotherapy (37.4% and 33.5% respectively, $p < 0.001$) and Humira monotherapy (50.7%, $p < 0.002$ and 44.5%, $p < 0.001$ respectively).

Quality of life and physical function

Health-related quality of life and physical function were assessed using the disability index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) in the four original adequate and well-controlled trials, which was a pre-specified primary endpoint at Week 52 in RA study III. All doses/schedules of Humira in all four studies showed statistically significantly greater improvement in the disability index of the HAQ from baseline to Month 6 compared to placebo and in RA study III the same was seen at Week 52. Results from the Short Form Health Survey (SF 36) for all doses/schedules of Humira in all four studies support these findings, with statistically significant physical component summary (PCS) scores, as well as statistically significant pain and vitality domain scores for the 40 mg every other week dose. A statistically significant decrease in fatigue as measured by functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) scores was seen in all three studies in which it was assessed (RA studies I, III, IV).

In RA study III, most subjects who achieved improvement in physical function and continued treatment maintained improvement through Week 520 (120 months) of open-label treatment. Improvement in quality of life was measured up to Week 156 (36 months) and improvement was maintained through that time.

In RA study V, the improvement in the HAQ disability index and the physical component of the SF 36 showed greater improvement ($p < 0.001$) for Humira/methotrexate combination therapy *versus* methotrexate monotherapy and Humira monotherapy at Week 52, which was maintained through Week 104.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA)

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA)

The safety and efficacy of Humira was assessed in two studies (pJIA I and II) in children with active polyarticular or polyarticular course juvenile idiopathic arthritis, who had a variety of JIA onset types (most frequently rheumatoid-factor negative or positive polyarthritis and extended oligoarthritis).

pJIA I

The safety and efficacy of Humira were assessed in a multicentre, randomised, double-blind, parallel – group study in 171 children (4-17 years old) with polyarticular JIA. In the open-label lead in phase (OL LI) patients were stratified into two groups, MTX (methotrexate)-treated or non-MTX-treated. Patients who were in the non-MTX stratum were either naïve to or had been withdrawn from MTX at least two weeks prior to study drug administration. Patients remained on stable doses of NSAIDs and or prednisone (≤ 0.2 mg /kg/day or 10 mg/day maximum). In the OL LI phase all patients received 24 mg/m^2 up to a maximum of 40 mg Humira every other week for 16 weeks. The distribution of patients by age and minimum, median and maximum dose received during the OL LI phase is presented in Table 8.

Table 8
Distribution of patients by age and adalimumab dose received during the OL LI phase

Age Group	Number of patients at Baseline n (%)	Minimum, median and maximum dose
4 to 7 years	31 (18.1)	10, 20 and 25 mg
8 to 12 years	71 (41.5)	20, 25 and 40 mg
13 to 17 years	69 (40.4)	25, 40 and 40 mg

Patients demonstrating a Pediatric ACR 30 response at Week 16 were eligible to be randomised into the double blind (DB) phase and received either Humira 24 mg/m^2 up to a maximum of 40 mg, or placebo every other week for an additional 32 weeks or until disease flare. Disease flare criteria were defined as a worsening of ≥ 30% from baseline in ≥ 3 of 6 Pediatric ACR core criteria, ≥ 2 active joints, and improvement of > 30% in no more than 1 of the 6 criteria. After 32 weeks or at disease flare, patients were eligible to enroll into the open label extension phase.

Table 9
Ped ACR 30 Responses in the JIA study

Stratum	MTX		Without MTX	
Phase				
OL-LI 16 weeks				
Ped ACR 30 response (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
Efficacy Outcomes				
Double Blind 32 week	Humira /MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	Placebo (N = 28)
Disease flares at the end of 32 weeks[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
Median time to disease flare	>32 weeks	20 weeks	>32 weeks	14 weeks

[a] Ped ACR 30/50/70 responses Week 48 significantly greater than those of placebo treated patients
[b] $p = 0.015$
[c] $p = 0.031$

Amongst those who responded at Week 16 (n=144), the Pediatric ACR 30/50/70/90 responses were maintained for up to six years in the OLE phase in patients who received Humira throughout the study. Over all 19 subjects, of which 11 of the baseline age group 4 to 12 and 8 of the baseline age group 13 to 17 years were treated 6 years or longer.

Overall responses were generally better and, fewer patients developed antibodies when treated with the combination of Humira and MTX compared to Humira alone. Taking these results into consideration, Humira is recommended for use in combination with MTX and for use as monotherapy in patients for whom MTX use is not appropriate (see section 4.2).

pJIA II

The safety and efficacy of Humira was assessed in an open-label, multicenter study in 32 children (2 - <4 years old or aged 4 and above weighing < 15 kg) with moderately to severely active polyarticular JIA. The patients received 24 mg/m^2 body surface area (BSA) of Humira up to a maximum of 20 mg every other week as a single dose via SC injection for at least 24 weeks. During the study, most subjects used concomitant MTX, with fewer reporting use of corticosteroids or NSAIDs.

At Week 12 and Week 24, PedACR30 response was 93.5% and 90.0%, respectively, using the observed data approach. The proportions of subjects with PedACR50/70/90 at Week 12 and Week 24 were 90.3%/61.3%/38.7% and 83.3%/73.3%/36.7%, respectively. Amongst those who responded (Pediatric ACR 30) at Week 24 (n=27 out of 30 patients), the Pediatric ACR 30 responses were maintained for up to 60 weeks in the OLE phase in patients who received Humira throughout this time period. Overall, 20 subjects were treated for 60 weeks or longer.

Enthesitis-related arthritis

The safety and efficacy of Humira were assessed in a multicenter, randomised, double-blind study in 46 paediatric patients (6 to 17 years old) with moderate enthesitis-related arthritis. Patients were randomised to receive either 24 mg/m^2 body surface area (BSA) of Humira up to a maximum of 40 mg, or placebo every other week for 12 weeks. The double-blind period is followed by an open-label (OL) period during which patients received 24 mg/m^2 BSA of Humira up to a maximum of 40 mg every other week subcutaneously for up to an additional 192 weeks. The primary endpoint was the

percent change from Baseline to Week 12 in the number of active joints with arthritis (swelling not due to deformity or joints with loss of motion plus pain and/or tenderness), which was achieved with mean percent decrease of -62.6% (median percent change -88.9%) in patients in the Humira group compared to -11.6% (median percent change -50.0%) in patients in the placebo group. Improvement in number of active joints with arthritis was maintained during the OL period through Week 52 of the study. Although not statistically significant, the majority of patients demonstrated clinical improvement in secondary endpoints such as number of sites of enthesitis, tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), Pediatric ACR 50 response, and Pediatric ACR 70 response.

Axial spondyloarthritis

Ankylosing spondylitis (AS)

Humira 40 mg every other week was assessed in 393 patients in two randomised, 24 week double – blind, placebo – controlled studies in patients with active ankylosing spondylitis (mean baseline score of disease activity [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] was 6.3 in all groups) who have had an inadequate response to conventional therapy. Seventy-nine (20.1%) patients were treated concomitantly with disease modifying anti – rheumatic drugs, and 37 (9.4%) patients with glucocorticoids. The blinded period was followed by an open – label period during which patients received Humira 40 mg every other week subcutaneously for up to an additional 28 weeks. Subjects (n=215, 54.7%) who failed to achieve ASAS 20 at Weeks 12, or 16 or 20 received early escape open-label adalimumab 40 mg every other week subcutaneously and were subsequently treated as non-responders in the double-blind statistical analyses.

In the larger AS study I with 315 patients, results showed statistically significant improvement of the signs and symptoms of ankylosing spondylitis in patients treated with Humira compared to placebo. Significant response was first observed at Week 2 and maintained through 24 weeks (Table 10).

Table 10
Efficacy Responses in Placebo-Controlled AS Study – Study I
Reduction of Signs and Symptoms

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

***,** Statistically significant at $p < 0.001$, < 0.01 for all comparisons between Humira and placebo at Weeks 2, 12 and 24
[a] Assessments in Ankylosing Spondylitis
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Humira treated patients had significantly greater improvement at Week 12 which was maintained through Week 24 in both the SF36 and Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

Similar trends (not all statistically significant) were seen in the smaller randomised, double – blind, placebo controlled AS study II of 82 adult patients with active ankylosing spondylitis.

Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS

Humira 40mg every other week was assessed in 185 patients in one randomised, 12 week double - blind, placebo - controlled study in patients with active non-radiographic axial spondyloarthitis (mean baseline score of disease activity [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] was 6.4 for patients treated with Humira and 6.5 for those on placebo) who have had an inadequate response to or intolerance to ≥ 1 NSAIDs, or a contraindication for NSAIDs.

Thirty-three (18%) of patients were treated concomitantly with disease modifying anti-rheumatic drugs, and 146 (79%) patients with NSAIDs at baseline. The double-blind period was followed by an open-label period during which patients receive Humira 40 mg every other week subcutaneously for up to an additional 144 weeks. Week 12 results showed statistically significant improvement of the signs and symptoms of active non-radiographic axial spondyloarthritis in patients treated with Humira compared to placebo (Table 11).

Table 11
Efficacy Response in Placebo-Controlled Axial SpA Study

Double-Blind Response at Week 12	**Placebo N=94**	**Humira N=91**
ASAS[a] 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS Partial Remission	5%	16%*
BASDAI[b] 50	15%	35%**
ASDAS[c,d,e]	-0.3	-1.0***
ASDAS Inactive Disease	4%	24%***
hs-CRP[d,f,g]	-0.3	-4.7***
SPARCC[h] MRI Sacroiliac Joints[d,i]	-0.6	-3.2**
SPARCC MRI Spine[d,j]	-0.2	-1.8**

[a] Assessment of Spondyloarthritis International Society
[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[c] Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[d] mean change from baseline
[e] n=91 placebo and n=87 Humira
[f] high sensitivity C-Reactive Protein (mg/L)
[g] n=73 placebo and n=70 Humira
[h] Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
[i] n=84 placebo and Humira
[j] n=82 placebo and n=85 Humira
***, **, * Statistically significant at $p < 0.001$, < 0.01, and < 0.05, respectively, for all comparisons between Humira and placebo.

In the open-label extension, improvement in the signs and symptoms was maintained with Humira therapy through Week 156.

Inhibition of inflammation

Significant improvement of signs of inflammation as measured by hs-CRP and MRI of both Sacroiliac Joints and the Spine was maintained in Humira-treated patients through Week 156 and Week 104, respectively.

Quality of life and physical function

Health-related quality of life and physical function were assessed using the HAQ-S and the SF-36 questionnaires. Humira showed statistically significantly greater improvement in the HAQ-S total score and the SF-36 Physical Component Score (PCS) from baseline to week 12 compared to placebo. Improvement in health-related quality of life and physical function was maintained during the open-label extension through Week 156.

Psoriatic arthritis

Humira, 40 mg every other week, was studied in patients with moderately to severely active psoriatic arthritis in two placebo-controlled studies, PsA studies I and II. PsA study I with 24 week duration, treated 313 adult patients who had an inadequate response to non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and of these, approximately 50% were taking methotrexate. PsA study II with 12-week duration, treated 100 patients who had an inadequate response to DMARD therapy. Upon completion of both studies, 383 patients enrolled in an open-label extension study, in which 40 mg Humira was administered every other week.

There is insufficient evidence of the efficacy of Humira in patients with ankylosing spondylitis-like psoriatic arthropathy due to the small number of patients studied.

Table 12
ACR Response in Placebo-Controlled Psoriatic Arthritis Studies
(Percent of Patients)

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

*** $p < 0.001$ for all comparisons between Humira and placebo
* $p < 0.05$ for all comparisons between Humira and placebo
N/A not applicable

ACR responses in PsA study I were similar with and without concomitant methotrexate therapy. ACR responses were maintained in the open-label extension study for up to 136 weeks.

Radiographic changes were assessed in the psoriatic arthritis studies. Radiographs of hands, wrists, and feet were obtained at baseline and Week 24 during the double-blind period when patients were on Humira or placebo and at Week 48 when all patients were on open-label Humira. A modified Total Sharp Score (mTSS), which included distal interphalangeal joints (i.e. not identical to the TSS used for rheumatoid arthritis), was used.

Humira treatment reduced the rate of progression of peripheral joint damage compared with placebo treatment as measured by change from baseline in mTSS (mean ± SD) 0.8 ± 2.5 in the placebo group (at Week 24) compared with 0.0 ± 1.9; ($p< 0.001$) in the Humira group (at Week 48).

In subjects treated with Humira with no radiographic progression from baseline to Week 48 (n=102), 84% continued to show no radiographic progression through 144 weeks of treatment.
Humira treated patients demonstrated statistically significant improvement in physical function as assessed by HAQ and Short Form Health Survey (SF 36) compared to placebo at Week 24. Improved physical function continued during the open label extension up to Week 136.

Psoriasis

The safety and efficacy of Humira were studied in adult patients with chronic plaque psoriasis (≥ 10% BSA involvement and Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 or ≥ 10) who were candidates for systemic therapy or phototherapy in randomised, double-blind studies. 73% of patients enrolled in Psoriasis Studies I and II had received prior systemic therapy or phototherapy. The safety and efficacy of Humira were also studied in adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis with concomitant hand and/or foot psoriasis who were candidates for systemic therapy in a randomised double-blind study (Psoriasis Study III).

Psoriasis Study I (REVEAL) evaluated 1,212 patients within three treatment periods. In period A, patients received placebo or Humira at an initial dose of 80 mg followed by 40 mg every other week starting one week after the initial dose. After 16 weeks of therapy, patients who achieved at least a PASI 75 response (PASI score improvement of at least 75% relative to baseline), entered period B

and received open-label 40 mg Humira every other week. Patients who maintained ≥PASI 75 response at Week 33 and were originally randomised to active therapy in Period A, were re-randomised in period C to receive 40 mg Humira every other week or placebo for an additional 19 weeks. Across all treatment groups, the mean baseline PASI score was 18.9 and the baseline Physician's Global Assessment (PGA) score ranged from "moderate" (53% of subjects included) to "severe" (41%) to "very severe" (6%).

Psoriasis Study II (CHAMPION) compared the efficacy and safety of Humira *versus* methotrexate and placebo in 271 patients. Patients received placebo, an initial dose of MTX 7.5 mg and thereafter dose increases up to Week 12, with a maximum dose of 25 mg or an initial dose of 80 mg Humira followed by 40 mg every other week (starting one week after the initial dose) for 16 weeks. There are no data available comparing Humira and MTX beyond 16 weeks of therapy. Patients receiving MTX who achieved a ≥PASI 50 response at Week 8 and/or 12 did not receive further dose increases. Across all treatment groups, the mean baseline PASI score was 19.7 and the baseline PGA score ranged from "mild" (<1%) to "moderate" (48%) to "severe" (46%) to "very severe" (6%).

Patients participating in all Phase 2 and Phase 3 psoriasis studies were eligible to enroll into an open-label extension trial, where Humira was given for at least an additional 108 weeks.

In Psoriasis Studies I and II, a primary endpoint was the proportion of patients who achieved a PASI 75 response from baseline at Week 16 (see Tables 13 and14).

Table 13
Ps Study I (REVEAL) - Efficacy Results at 16 Weeks

	Placebo N=398 n (%)	**Humira 40 mg eow N=814 n (%)**
≥PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA: Clear/minimal	17 (4.3)	506 (62.2)[b]
[a] Percent of patients achieving PASI75 response was calculated as center-adjusted rate [b] p<0.001, Humira vs. placebo		

Table 14
Ps Study II (CHAMPION) Efficacy Results at 16 Weeks

	Placebo N=53 n (%)	**MTX N=110 n (%)**	**Humira 40 mg eow N=108 n (%)**
≥PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6)[a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7)[c, d]
PGA: Clear/minimal	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1)[a, b]
[a] p<0.001 Humira vs. placebo [b] p<0.001 Humira vs. methotrexate [c] p<0.01 Humira vs. placebo [d] p<0.05 Humira vs. methotrexate			

In Psoriasis Study I, 28% of patients who were PASI 75 responders and were re-randomised to placebo at Week 33 compared to 5% continuing on Humira, p<0.001, experienced "loss of adequate response" (PASI score after Week 33 and on or before Week 52 that resulted in a <PASI 50 response relative to baseline with a minimum of a 6-point increase in PASI score relative to Week 33). Of the patients who lost adequate response after re-randomization to placebo who then enrolled into the

open-label extension trial, 38% (25/66) and 55% (36/66) regained PASI 75 response after 12 and 24 weeks of re-treatment, respectively.

A total of 233 PASI 75 responders at Week 16 and Week 33 received continuous Humira therapy for 52 weeks in Psoriasis Study I, and continued Humira in the open-label extension trial. PASI 75 and PGA of clear or minimal response rates in these patients were 74.7% and 59.0%, respectively, after an additional 108 weeks of open-label therapy (total of 160 weeks). In an analysis in which all patients who dropped out of the study for adverse events or lack of efficacy, or who dose-escalated, were considered non-responders, PASI 75 and PGA of clear or minimal response rates in these patients were 69.6% and 55.7%, respectively, after an additional 108 weeks of open-label therapy (total of 160 weeks).

A total of 347 stable responders participated in a withdrawal and retreatment evaluation in an open-label extension study. During the withdrawal period, symptoms of psoriasis returned over time with a median time to relapse (decline to PGA "moderate" or worse) of approximately 5 months. None of these patients experienced rebound during the withdrawal period. A total of 76.5% (218/285) of patients who entered the retreatment period had a response of PGA "clear" or "minimal" after 16 weeks of retreatment, irrespective of whether they relapsed during withdrawal (69.1%[123/178] and 88.8% [95/107] for patients who relapsed and who did not relapse during the withdrawal period, respectively). A similar safety profile was observed during retreatment as before withdrawal.

Significant improvements at Week 16 from baseline compared to placebo (Studies I and II) and MTX (Study II) were demonstrated in the DLQI (Dermatology Life Quality Index). In Study I, improvements in the physical and mental component summary scores of the SF-36 were also significant compared to placebo.

In an open-label extension study, for patients who dose escalated from 40 mg every other week to 40 mg weekly due to a PASI response below 50%, 26.4% (92/349) and 37.8% (132/349) of patients achieved PASI 75 response at Week 12 and 24, respectively.

Psoriasis Study III (REACH) compared the efficacy and safety of Humira *versus* placebo in 72 patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis and hand and/or foot psoriasis. Patients received an initial dose of 80 mg Humira followed by 40 mg every other week (starting one week after the initial dose) or placebo for 16 weeks. At Week 16, a statistically significantly greater proportion of patients who received Humira achieved PGA of 'clear' or 'almost clear' for the hands and/or feet compared to patients who received placebo (30.6% versus 4.3%, respectively [P = 0.014]).

Paediatric plaque psoriasis

The efficacy of Humira was assessed in a randomised, double-blind, controlled study of 114 paediatric patients from 4 years of age with severe chronic plaque psoriasis (as defined by a PGA $\geq$ 4 or > 20% BSA involvement or > 10% BSA involvement with very thick lesions or PASI $\geq$ 20 or $\geq$ 10 with clinically relevant facial, genital, or hand/ foot involvement) who were inadequately controlled with topical therapy and heliotherapy or phototherapy.

Patients received Humira 0.8mg/kg eow (up to 40 mg), 0.4 mg/kg eow (up to 20 mg), or methotrexate 0.1 – 0.4 mg/kg weekly (up to 25 mg). At week 16, more patients randomised to Humira 0.8 mg/kg had positive efficacy responses (e.g., PASI 75) than those randomised to 0.4mg/kg eow or MTX.

Table 15: Paediatric Plaque Psoriasis Efficacy Results at 16 Weeks

	MTX[a] N=37	Humira 0.8mg/kg eow N=38
PASI 75[b]	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Clear/minimal[c]	15 (40.5%)	23 (60.5%)
[a] MTX = methotrexate [b] P=0.027, Humira 0.8 mg/kg versus MTX [c] P=0.083, Humira 0.8 mg/kg versus MTX		

Patients who achieved PASI 75 and PGA clear or minimal were withdrawn from treatment for up to 36 weeks and monitored for loss of disease control (i.e. a worsening of PGA by at least 2 grades). Patients were then re-treated with adalimumab 0.8 mg/kg eow for an additional 16 weeks and response rates observed during retreatment were similar to the previous double-blind period: PASI 75 response of 78.9% (15 of 19 subjects) and PGA clear or minimal of 52.6% (10 of 19 subjects).

In the open label period of the study, PASI 75 and PGA clear or minimal responses were maintained for up to an additional 52 weeks with no new safety findings.

Hidradenitis suppurativa

The safety and efficacy of Humira were assessed in randomised, double-blind, placebo-controlled studies and an open-label extension study in adult patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa (HS) who were intolerant, had a contraindication or an inadequate response to at least a 3-month trial of systemic antibiotic therapy. The patients in HS-I and HS-II had Hurley Stage II or III disease with at least 3 abscesses or inflammatory nodules.

Study HS-I (PIONEER I) evaluated 307 patients with 2 treatment periods. In Period A, patients received placebo or Humira at an initial dose of 160 mg at Week 0, 80 mg at Week 2, and 40 mg every week starting at Week 4 to Week 11. Concomitant antibiotic use was not allowed during the study. After 12 weeks of therapy, patients who had received Humira in Period A were re-randomised in Period B to 1 of 3 treatment groups (Humira 40 mg every week, Humira 40 mg every other week, or placebo from Week 12 to Week 35). Patients who had been randomised to placebo in Period A were assigned to receive Humira 40 mg every week in Period B.

Study HS-II (PIONEER II) evaluated 326 patients with 2 treatment periods. In Period A, patients received placebo or Humira at an initial dose of 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2 and 40 mg every week starting at Week 4 to Week 11. 19.3% of patients had continued baseline oral antibiotic therapy during the study. After 12 weeks of therapy, patients who had received Humira in Period A were re-randomised in Period B to 1 of 3 treatment groups (Humira 40 mg every week, Humira 40 mg every other week, or placebo from Week 12 to Week 35). Patients who had been randomised to placebo in Period A were assigned to receive placebo in Period B.

Patients participating in Studies HS-I and HS-II were eligible to enroll into an open-label extension study in which Humira 40mg was administered every week. Throughout all 3 studies patients used topical antiseptic wash daily.

Clinical Response

Reduction of inflammatory lesions and prevention of worsening of abscesses and draining fistulas was assessed using Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR; at least a 50% reduction in total abscess and inflammatory nodule count with no increase in abscess count and no increase in draining fistula count relative to Baseline). Reduction in HS-related skin pain was assessed using a Numeric

Rating Scale in patients who entered the study with an initial baseline score of 3 or greater on a 11 point scale.

At Week 12, a significantly higher proportion of patients treated with Humira versus placebo achieved HiSCR. At Week 12, a significantly higher proportion of patients in Study HS-II experienced a clinically relevant decrease in HS-related skin pain (see Table 16). Patients treated with Humira had significantly reduced risk of disease flare during the initial 12 weeks of treatment.

Table 16: Efficacy Results at 12 Weeks, HS Studies I and II

	HS Study I		HS Study II	
	Placebo	**Humira 40 mg Weekly**	**Placebo**	**Humira 40 mg Weekly**
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% Reduction in Skin Pain[b]	N = 109 27 (24.8%)	N = 122 34 (27.9%)	N=111 23 (20.7%)	N=105 48 (45.7%) ***

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$, Humira versus placebo

[a] Among all randomised patients.

[b] Among patients with baseline HS-related skin pain assessment ≥ 3, based on Numeric Rating Scale 0 – 10; 0 = no skin pain, 10 = skin pain as bad as you can imagine.

Treatment with Humira 40 mg every week significantly reduced the risk of worsening of abscesses and draining fistulas. Approximately twice the proportion of patients in the placebo group in the first 12 weeks of Studies HS-I and HS-II, compared with those in the Humira group experienced worsening of abscesses (23.0% vs 11.4%, respectively) and draining fistulas (30.0% vs 13.9%, respectively).

Greater improvements at Week 12 from baseline compared to placebo were demonstrated in skin-specific health-related quality of life, as measured by the Dermatology Life Quality Index (DLQI; Studies HS-I and HS-II), patient global satisfaction with medication treatment as measured by the Treatment Satisfaction Questionnaire - medication (TSQM; Studies HS-I and HS-II), and physical health as measured by the physical component summary score of the SF-36 (Study HS-I).

In patients with at least a partial response to Humira 40 mg weekly at Week 12, the HiSCR rate at Week 36 was higher in patients who continued weekly Humira than in patients in whom dosing frequency was reduced to every other week, or in whom treatment was withdrawn (see Table 17).

Table 17: Proportion of Patients[a] Achieving HiSCR[b] at Weeks 24 and 36 After Treatment Reassignment from Weekly Humira at Week 12

	Placebo (treatment withdrawal) N = 73	**Humira 40 mg every other week N = 70**	**Humira 40 mg weekly N = 70**
Week 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Week 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

[a] Patients with at least a partial response to Humira 40 mg weekly after 12 weeks of treatment.

[b] Patients meeting protocol-specified criteria for loss of response or no improvement were required to discontinue from the studies and were counted as nonresponders.

Among patients who were at least partial responders at Week 12, and who received continuous weekly Humira therapy, the HiSCR rate at Week 48 was 64.3%.

Among patients whose Humira treatment was withdrawn at Week 12 in Studies HS-I and HS-II, the HiSCR rate 12 weeks after re-introduction of Humira 40 mg weekly returned to levels similar to that observed before withdrawal (56.0 %).

Crohn's disease

The safety and efficacy of Humira were assessed in over 1500 patients with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 and ≤ 450) in randomised, double-blind, placebo-controlled studies. Concomitant stable doses of aminosalicylates, corticosteroids, and/or immunomodulatory agents were permitted and 80% of patients continued to receive at least one of these medications.

Induction of clinical remission (defined as CDAI < 150) was evaluated in two studies, CD Study I (CLASSIC I) and CD Study II (GAIN). In CD Study I, 299 TNF-antagonist naive patients were randomised to one of four treatment groups; placebo at Weeks 0 and 2, 160 mg Humira at Week 0 and 80 mg at Week 2, 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 2, and 40 mg at Week 0 and 20 mg at Week 2. In CD Study II, 325 patients who had lost response or were intolerant to infliximab were randomised to receive either 160 mg Humira at Week 0 and 80 mg at Week 2 or placebo at Weeks 0 and 2. The primary non-responders were excluded from the studies and therefore these patients were not further evaluated.

Maintenance of clinical remission was evaluated in CD study III (CHARM). In CD Study III, 854 patients received open-label 80 mg at Week 0 and 40 mg at Week 2. At Week 4 patients were randomised to 40 mg every other Week, 40 mg every Week, or placebo with a total study duration of 56 Weeks. Patients in clinical response (decrease in CDAI ≥ 70) at Week 4 were stratified and analysed separately from those not in clinical response at Week 4. Corticosteroid taper was permitted after Week 8.

CD study I and CD study II induction of remission and response rates are presented in Table 18.

Table 18
Induction of Clinical Remission and Response
(Percent of Patients)

	CDStudy I: Infliximab Naive Patients			**CD Study II: Infliximab Experienced Patients**	
	Placebo N=74	**Humira 80/40 mg N = 75**	**Humira 160/80 mg N=76**	**Placebo N=166**	**Humira 160/80 mg N=159**
Week 4					
Clinical remission	12%	24%	36%*	7%	21%*
Clinical response (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

All p-values are pairwise comparisons of proportions for Humira *versus* placebo

* $p < 0.001$

** $p < 0.01$

Similar remission rates were observed for the 160/80 mg and 80/40 mg induction regimens by Week 8 and adverse events were more frequently noted in the 160/80 mg group.

In CD Study III, at Week 4, 58% (499/854) of patients were in clinical response and were assessed in the primary analysis. Of those in clinical response at Week 4, 48% had been previously exposed to other TNF-antagonists. Maintenance of remission and response rates are presented in Table 19.

Clinical remission results remained relatively constant irrespective of previous TNF-antagonist exposure.

Disease-related hospitalisations and surgeries were statistically significantly reduced with adalimumab compared with placebo at Week 56.

Table 19
Maintenance of Clinical Remission and Response
(Percent of Patients)

	Placebo	**40 mg Humira every other week**	**40 mg Humira every week**
Week 26	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Clinical remission	17%	40%*	47%*
Clinical response (CR-100)	27%	52%*	52%*
Patients in steroid-free remission for >=90 days[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Clinical remission	12%	36%*	41%*
Clinical response (CR-100)	17%	41%*	48%*
Patients in steroid-free remission for >=90 days[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ for Humira *versus* placebo pairwise comparisons of proportions

** $p < 0.02$ for Humira *versus* placebo pairwise comparisons of proportions

[a] Of those receiving corticosteroids at baseline

Among patients who were not in response at Week 4, 43% of Humira maintenance patients responded by Week 12 compared to 30% of placebo maintenance patients. These results suggest that some patients who have not responded by Week 4 benefit from continued maintenance therapy through Week 12. Therapy continued beyond 12 Weeks did not result in significantly more responses (see section 4.2).

117/276 patients from CD study I and 272/777 patients from CD studies II and III were followed through at least 3 years of open-label adalimumab therapy. 88 and 189 patients, respectively, continued to be in clinical remission. Clinical response (CR-100) was maintained in 102 and 233 patients, respectively.

Quality of life

In CD Study I and CD Study II, statistically significant improvement in the disease-specific inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) total score was achieved at Week 4 in patients randomised to Humira 80/40 mg and 160/80 mg compared to placebo and was seen at Weeks 26 and 56 in CD Study III as well among the adalimumab treatment groups compared to the placebo group.

Paediatric Crohn's disease

Humira was assessed in a multicenter, randomised, double-blind clinical trial designed to evaluate the efficacy and safety of induction and maintenance treatment with doses dependent on body weight (< 40 kg or ≥ 40 kg) in 192 paediatric subjects between the ages of 6 and 17 (inclusive) years, with moderate to severe Crohn's disease (CD) defined as Paediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) score > 30. Subjects had to have failed conventional therapy (including a corticosteroid and/or an immunomodulator) for CD. Subjects may also have previously lost response or been intolerant to infliximab.

All subjects received open-label induction therapy at a dose based on their Baseline body weight: 160 mg at Week 0 and 80 mg at Week 2 for subjects ≥ 40 kg, and 80 mg and 40 mg, respectively, for subjects < 40 kg.

At Week 4, subjects were randomised 1:1 based on their body weight at the time to either the Low Dose or Standard Dose maintenance regimens as shown in Table 20.

Table 20
Maintenance regimen

Patient Weight	Low dose	Standard dose
< 40 kg	10 mg eow	20 mg eow
≥ 40 kg	20 mg eow	40 mg eow

Efficacy results

The primary endpoint of the study was clinical remission at Week 26, defined as PCDAI score ≤ 10.

Clinical remission and clinical response (defined as reduction in PCDAI score of at least 15 points from Baseline) rates are presented in Table 21. Rates of discontinuation of corticosteroids or immunomodulators are presented in Table 22.

Table 21
Paediatric CD Study
PCDAI Clinical Remission and Response

	Standard Dose 40/20 mg eow N = 93	Low Dose 20/10 mg eow N = 95	P value*
Week 26			
Clinical remission	38.7%	28.4%	0.075
Clinical response	59.1%	48.4%	0.073
Week 52			
Clinical remission	33.3%	23.2%	0.100
Clinical response	41.9%	28.4%	0.038

* p value for Standard Dose *versus* Low Dose comparison.

Table 22 Paediatric CD Study Discontinuation of Corticosteroids or Immunomodulators and Fistula Remission			
	Standard Dose 40/20 mg eow	**Low Dose 20/10 mg eow**	**P value[1]**
Discontinued corticosteroids	**N= 33**	**N=38**	
Week 26	84.8%	65.8%	0.066
Week 52	69.7%	60.5%	0.420
Discontinuation of Immunomodulators[2]	**N=60**	**N=57**	
Week 52	30.0%	29.8%	0.983
Fistula remission[3]	**N=15**	**N=21**	
Week 26	46.7%	38.1%	0.608
Week 52	40.0%	23.8%	0.303

[1] p value for Standard Dose *versus* Low Dose comparison.
[2] Immunosuppressant therapy could only be discontinued at or after Week 26 at the investigator's discretion if the subject met the clinical response criterion
[3] defined as a closure of all fistulas that were draining at Baseline for at least 2 consecutive post-Baseline visits

Statistically significant increases (improvement) from Baseline to Week 26 and 52 in Body Mass Index and height velocity were observed for both treatment groups.

Statistically and clinically significant improvements from Baseline were also observed in both treatment groups for quality of life parameters (including IMPACT III).

One hundred patients (n=100) from the Paediatric CD Study continued in an open-label long-term extension study. After 5 years of adalimumab therapy, 74.0% (37/50) of the 50 patients remaining in the study continued to be in clinical remission, and 92.0% (46/50) of patients continued to be in clinical response per PCDAI.

Ulcerative colitis

The safety and efficacy of multiple doses of Humira were assessed in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (Mayo score 6 to 12 with endoscopy subscore of 2 to 3) in randomised, double-blind, placebo-controlled studies.

In study UC-I, 390 TNF-antagonist naïve patients were randomised to receive either placebo at Weeks 0 and 2, 160 mg Humira at Week 0 followed by 80 mg at Week 2, or 80 mg Humira at Week 0 followed by 40 mg at Week 2. After Week 2, patients in both adalimumab arms received 40 mg eow. Clinical remission (defined as Mayo score ≤ 2 with no subscore > 1) was assessed at Week 8.

In study UC-II, 248 patients received 160 mg of Humira at Week 0, 80 mg at Week 2 and 40 mg eow thereafter, and 246 patients received placebo. Clinical results were assessed for induction of remission at Week 8 and for maintenance of remission at Week 52.

Patients induced with 160/80 mg Humira achieved clinical remission versus placebo at Week 8 in statistically significantly greater percentages in study UC-I (18% vs. 9% respectively, p=0.031) and study UC-II (17% vs. 9% respectively, p=0.019). In study UC-II, among those treated with Humira who were in remission at Week 8, 21/41 (51%) were in remission at Week 52.

Results from the overall UC-II study population are shown in Table 23.

Table 23

Response, Remission and Mucosal Healing in Study UC-II

(Percent of Patients)

	Placebo	**Humira 40 mg eow**
Week 52	**N=246**	**N=248**
Clinical Response	18%	30%*
Clinical Remission	9%	17%*
Mucosal Healing	15%	25%*
Steroid-free remission for ≥ 90 days [a]	6% (N=140)	13% * (N=150)
Week 8 and 52		
Sustained Response	12%	24%**
Sustained Remission	4%	8%*
Sustained Mucosal Healing	11%	19%*

Clinical remission is Mayo score ≤ 2 with no subscore > 1;
Clinical response is decrease from baseline in Mayo score ≥3 points and ≥30% plus a decrease in the rectal bleeding subscore [RBS] ≥1 or an absolute RBS of 0 or 1;
*p<0.05 for Humira *vs.* placebo pairwise comparison of proportions
**p<0.001 for Humira *vs.* placebo pairwise comparison of proportions
[a] Of those receiving corticosteroids at baseline

Of those patients who had a response at Week 8, 47% were in response, 29% were in remission, 41% had mucosal healing, and 20% were in steroid-free remission for ≥ 90 days at Week 52.

Approximately 40% of patients in study UC-II had failed prior anti-TNF treatment with infliximab. The efficacy of adalimumab in those patients was reduced compared to that in anti-TNF naïve patients. Among patients who had failed prior anti-TNF treatment, Week 52 remission was achieved by 3% on placebo and 10% on adalimumab.

Patients from studies UC-I and UC-II had the option to roll over into an open-label long-term extension study (UC III). Following 3 years of adalimumab therapy, 75% (301/402) continued to be in clinical remission per partial Mayo score.

Hospitalisation rates

During 52 weeks of studies UC-I and UC-II, lower rates of all-cause hospitalisations and UC-related hospitalisations were observed for the adalimumab-treated arm compared to the placebo arm. The number of all cause hospitalisations in the adalimumab treatment group was 0.18 per patient year *vs.* 0.26 per patient year in the placebo group and the corresponding figures for UC-related hospitalisations were 0.12 per patient year *vs.* 0.22 per patient year.

Quality of life

In study UC-II, treatment with adalimumab resulted in improvements in the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) score.

Uveitis

The safety and efficacy of Humira were assessed in adult patients with non-infectious intermediate, posterior, and panuveitis, excluding patients with isolated anterior uveitis, in two randomised, double-masked, placebo-controlled studies (UV I and II). Patients received placebo or Humira at an initial dose of 80 mg followed by 40 mg every other week starting one week after the initial dose. Concomitant stable doses of one non-biologic immunosuppressant were permitted.

Study UV I evaluated 217 patients with active uveitis despite treatment with corticosteroids (oral prednisone at a dose of 10 to 60 mg/day). All patients received a 2-week standardised dose of prednisone 60 mg/day at study entry followed by a mandatory taper schedule, with complete corticosteroid discontinuation by Week 15.

Study UV II evaluated 226 patients with inactive uveitis requiring chronic corticosteroid treatment (oral prednisone 10 to 35 mg/day) at baseline to control their disease. Patients subsequently underwent a mandatory taper schedule, with complete corticosteroid discontinuation by Week 19.

The primary efficacy endpoint in both studies was 'time to treatment failure'. Treatment failure was defined by a multi-component outcome based on inflammatory chorioretinal and/or inflammatory retinal vascular lesions, anterior chamber (AC) cell grade, vitreous haze (VH) grade and best corrected visual acuity (BCVA).

Clinical Response

Results from both studies demonstrated statistically significant reduction of the risk of treatment failure in patients treated with Humira versus patients receiving placebo (See Table 24). Both studies demonstrated an early and sustained effect of Humira on the treatment failure rate versus placebo (see Figure 1).

Table 24
Time to Treatment Failure in Studies UV I and UV II

Analysis Treatment	N	Failure N (%)	Median Time to Failure (months)	HR[a]	CI 95% for HR[a]	*P* Value[b]
Time to Treatment Failure At or After Week 6 in Study UV I						
Primary analysis (ITT)						
Placebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
Time to Treatment Failure At or After Week 2 in Study UV II						
Primary analysis (ITT)						
Placebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

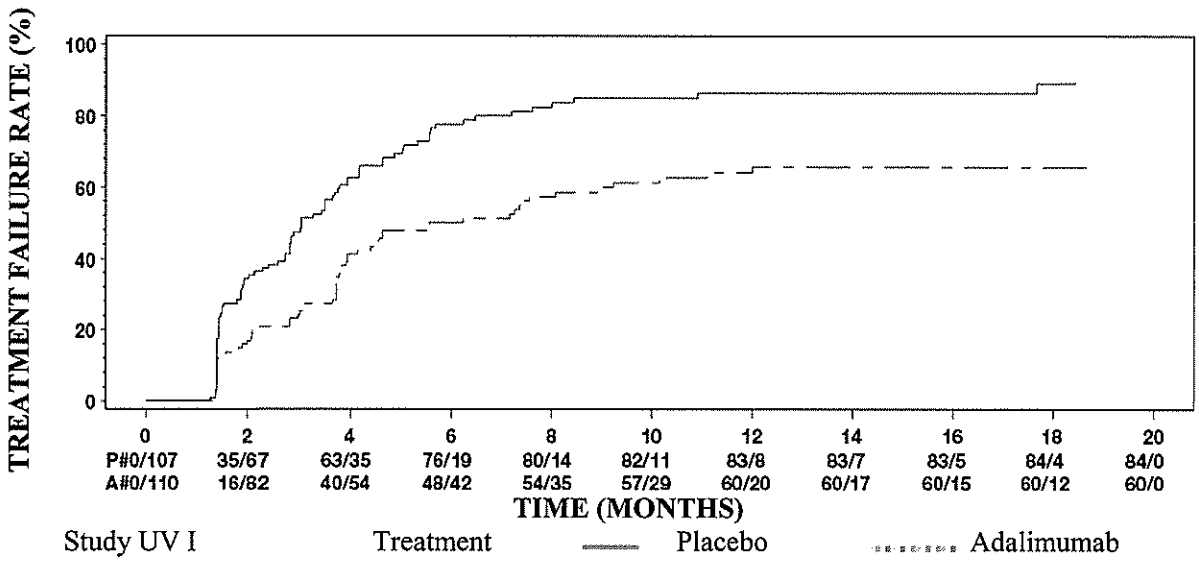
Note: Treatment failure at or after Week 6 (Study UV I), or at or after Week 2 (Study UV II), was counted as event. Drop outs due to reasons other than treatment failure were censored at the time of dropping out.

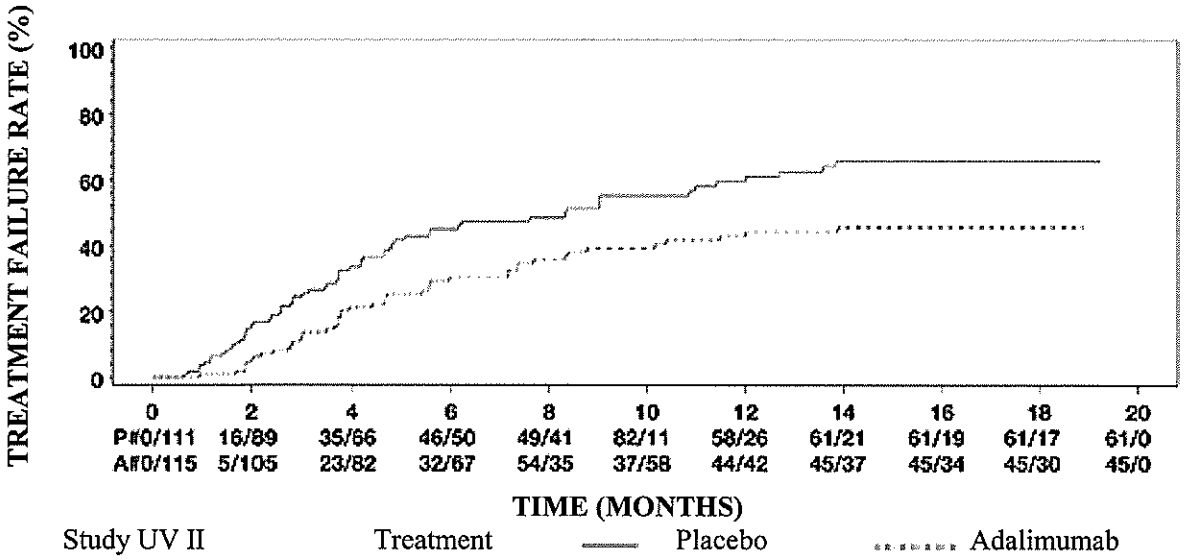
[a] HR of adalimumab vs placebo from proportional hazards regression with treatment as factor.

[b] 2-sided *P* value from log rank test.

[c] NE = not estimable. Fewer than half of at-risk subjects had an event.

Figure 1: Kaplan-Meier Curves Summarizing Time to Treatment Failure on or after Week 6 (Study UV I) or Week 2 (Study UV II)





Note: P# = Placebo (Number of Events/Number at Risk); A# = HUMIRA (Number of Events/Number at Risk).

In Study UV I statistically significant differences in favour of adalimumab versus placebo were observed for each component of treatment failure. In Study UV II, statistically significant differences were observed for visual acuity only, but the other components were numerically in favour of adalimumab.

Quality of Life

Patient reported outcomes regarding vision-related functioning were measured in both clinical studies, using the NEI VFQ-25. Humira was numerically favoured for the majority of subscores with statistically significant mean differences for general vision, ocular pain, near vision, mental health, and total score in Study UV I, and for general vision and mental health in Study UV II. Vision related effects were not numerically in favour of Humira for colour vision in Study UVI and for colour vision, peripheral vision and near vision in Study UV II.

Immunogenicity

Formation of anti-adalimumab antibodies is associated with increased clearance and reduced efficacy of adalimumab. There is no apparent correlation between the presence of anti-adalimumab antibodies and the occurrence of adverse events.

Patients in rheumatoid arthritis studies I, II and III were tested at multiple time points for anti-adalimumab antibodies during the 6 to 12 month period. In the pivotal trials, anti-adalimumab antibodies were identified in 5.5% (58/1053) of patients treated with adalimumab, compared to 0.5% (2/370) on placebo. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 12.4%, compared to 0.6% when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis who were 4 to 17 years, anti-adalimumab antibodies were identified in 15.8% (27/171) of patients treated with adalimumab. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 25.6% (22/86) compared to 5.9% (5/85) when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with enthesitis-related arthritis, anti-adalimumab antibodies were identified in 10.9% (5/46) of patients treated with adalimumab. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 13.6% (3/22), compared to 8.3% (2/24) when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with psoriatic arthritis, anti-adalimumab antibodies were identified in 38/376 subjects (10%) treated with adalimumab. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 13.5% (24/178 subjects), compared to 7% (14 of 198 subjects) when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with ankylosing spondylitis anti-adalimumab antibodies were identified in 17/204 subjects (8.3%) treated with adalimumab. In patients not given concomitant methotrexate, the incidence was 16/185 (8.6%), compared to 1/19 (5.3%) when adalimumab was used as add-on to methotrexate.

In patients with Crohn's disease, anti-adalimumab antibodies were identified in 7/269 subjects (2.6%) and in 19/487 subjects (3.9%) with ulcerative colitis.

In adult patients with psoriasis, anti-adalimumab antibodies were identified in 77/920 subjects (8.4%) treated with adalimumab monotherapy.

In adult plaque psoriasis patients on long term adalimumab monotherapy who participated in a withdrawal and retreatment study, the rate of antibodies to adalimumab after retreatment (11 of 482 subjects, 2.3%) was similar to the rate observed prior to withdrawal (11 of 590 subjects, 1.9%).

In patients with paediatric psoriasis, anti-adalimumab antibodies were identified in 5/38 subjects (13%) treated with 0.8mg/kg adalimumab monotherapy.

In patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa, anti-adalimumab antibodies were identified in 10/99 subjects (10.1%) treated with adalimumab.

In patients with moderately to severely active paediatric Crohn's disease, the rate of anti-adalimumab antibody development in patients receiving adalimumab was 3.3%.

In patients with non-infectious uveitis, anti-adalimumab antibodies were identified in 4.8% (12/249) of patients treated with adalimumab.

Because immunogenicity analyses are product-specific, comparison of antibody rates with those from other products is not appropriate.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of the studies with Humira in one or more subsets of the paediatric population in ulcerative colitis, hidradenitis suppurativa and non-infectious uveitis, see section 4.2 for information on paediatric use.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution

After subcutaneous administration of a single 40 mg dose, absorption and distribution of adalimumab was slow, with peak serum concentrations being reached about 5 days after administration. The average absolute bioavailability of adalimumab estimated from three studies following a single 40 mg subcutaneous dose was 64%. After single intravenous doses ranging from 0.25 to 10 mg/kg, concentrations were dose proportional. After doses of 0.5 mg/kg (~40 mg), clearances ranged from 11 to 15 ml/hour, the distribution volume (V_{ss}) ranged from 5 to 6 litres and the mean terminal phase half-life was approximately two weeks. Adalimumab concentrations in the synovial fluid from several rheumatoid arthritis patients ranged from 31-96% of those in serum.

Following subcutaneous administration of 40 mg of adalimumab every other week in adult rheumatoid arthritis (RA) patients the mean steady-state trough concentrations were approximately 5 μg/ml (without concomitant methotrexate) and 8 to 9 μg/ml (with concomitant methotrexate), respectively. The serum adalimumab trough levels at steady-state increased roughly proportionally with dose following 20, 40 and 80 mg subcutaneous dosing every other week and every week.

Following the administration of 24 mg/m^2 (up to a maximum of 40 mg) subcutaneously every other week to patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) who were 4 to 17 years the mean trough steady-state (values measured from Week 20 to 48) serum adalimumab concentration was 5.6 ± 5.6 μg/mL (102% CV) for adalimumab without concomitant methotrexateand 10.9 ± 5.2 μg/mL (47.7% CV) with concomitant methotrexate.

In patients with polyarticular JIA who were 2 to <4 years old or aged 4 and above weighing <15 kg dosed with adalimumab 24 mg/m^2 , the mean trough steady-state serum adalimumab concentrations was 6.0 ± 6.1 μg/ml (101% CV) for adalimumab without concomitant methotrexate and 7.9 ± 5.6 μg/ml (71.2% CV) with concomitant methotrexate.

Following the administration of 24 mg/m^2 (up to a maximum of 40 mg) subcutaneously every other week to patients with enthesitis-related arthritis who were 6 to 17 years, the mean trough steady-state (values measured at Week 24) serum adalimumab concentrations were 8.8 ± 6.6 μg/mL for adalimumab without concomitant methotrexate and 11.8 ± 4.3 μg/mL with concomitant methotrexate.

In adult patients with psoriasis, the mean steady-state trough concentration was 5 μg/mL during adalimumab 40 mg every other week monotherapy treatment.

Following the administration of 0.8 mg/kg (up to a maximum of 40 mg) subcutaneously every other week to paediatric patients with chronic plaque psoriasis, the mean ± SD steady-state adalimumab trough concentration was approximately 7.4 ± 5.8 μg/mL (79% CV).

In patients with hidradenitis suppurativa, a dose of 160 mg Humira on Week 0 followed by 80 mg on Week 2 achieved serum adalimumab trough concentrations of approximately 7 to 8 μg/mL at Week 2 and Week 4. The mean steady-state trough concentration at Week 12 through Week 36 were approximately 8 to 10 μg/mL during adalimumab 40 mg every week treatment.

In patients with Crohn's disease, the loading dose of 80 mg Humira on Week 0 followed by 40 mg Humira on Week 2 achieves serum adalimumab trough concentrations of approximately 5.5 μg/ml

during the induction period. A loading dose of 160 mg Humira on Week 0 followed by 80 mg Humira on Week 2 achieves serum adalimumab trough concentrations of approximately 12 μg/ml during the induction period. Mean steady-state trough levels of approximately 7 μg/ml were observed in Crohn's disease patients who received a maintenance dose of 40 mg Humira every other week.

In paediatric patients with moderate to severe CD, the open-label adalimumab induction dose was 160/80 mg or 80/40 mg at Weeks 0 and 2, respectively, dependent on a body weight cut-off of 40 kg. At Week 4, patients were randomised 1:1 to either the Standard Dose (40/20 mg eow) or Low Dose (20/10 mg eow) maintenance treatment groups based on their body weight. The mean (±SD) serum adalimumab trough concentrations achieved at Week 4 were 15.7±6.6 μg/mL for patients ≥ 40 kg (160/80 mg) and 10.6±6.1 μg/mL for patients < 40 kg (80/40 mg).

For patients who stayed on their randomised therapy, the mean (±SD) adalimumab trough concentrations at Week 52 were 9.5±5.6μg/mL for the Standard Dose group and 3.5±2.2 μg/mL for the Low Dose group. The mean trough concentrations were maintained in patients who continued to receive adalimumab treatment eow for 52 weeks. For patients who dose escalated from eow to weekly regimen, the mean (±SD) serum concentrations of adalimumab at Week 52 were 15.3±11.4 μg/mL (40/20 mg, weekly) and 6.7±3.5 μg/mL (20/10 mg, weekly).

In patients with ulcerative colitis, a loading dose of 160 mg Humira on Week 0 followed by 80 mg Humira on Week 2 achieves serum adalimumab trough concentrations of approximately 12 μg/ml during the induction period. Mean steady-state trough levels of approximately 8 μg/ml were observed in ulcerative colitis patients who received a maintenance dose of 40 mg Humira every other week.

In patients with uveitis, a loading dose of 80 mg adalimumab on Week 0 followed by 40 mg adalimumab every other week starting at Week 1, resulted in mean steady-state concentrations of approximately 8 to 10 μg/mL.

Elimination

Population pharmacokinetic analyses with data from over 1,300 RA patients revealed a trend toward higher apparent clearance of adalimumab with increasing body weight. After adjustment for weight differences, gender and age appeared to have a minimal effect on adalimumab clearance. The serum levels of free adalimumab (not bound to anti-adalimumab antibodies, AAA) were observed to be lower in patients with measurable AAA.

Hepatic or renal impairment

Humira has not been studied in patients with hepatic or renal impairment

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of single dose toxicity, repeated dose toxicity, and genotoxicity.

An embryo-foetal developmental toxicity/perinatal developmental study has been performed in cynomologous monkeys at 0, 30 and 100 mg/kg (9-17 monkeys/group) and has revealed no evidence of harm to the foetuses due to adalimumab. Neither carcinogenicity studies, nor a standard assessment of fertility and postnatal toxicity, were performed with adalimumab due to the lack of appropriate models for an antibody with limited cross-reactivity to rodent TNF and to the development of neutralizing antibodies in rodents.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol
Citric acid monohydrate
Sodium citrate
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Polysorbate 80
Sodium hydroxide
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze. Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

A single Humira pre-filled syringe may be stored at temperatures up to a maximum of 25°C for a period of up to 14 days. The syringe must be protected from light, and discarded if not used within the 14-day period.

6.5 Nature and contents of container

Humira 40 mg solution for injection in single-use pre-filled syringe (type I glass) with a plunger stopper (bromobutyl rubber) and a needle with a needle shield (thermoplastic elastomer).

Packs of:
- 1 pre-filled syringe (0.8 ml sterile solution) with 1 alcohol pad in a blister.
- 2 pre-filled syringes (0.8 ml sterile solution), each with 1 alcohol pad, in a blister.
- 4 pre-filled syringes (0.8 ml sterile solution), each with 1 alcohol pad, in a blister.
- 6 pre-filled syringes (0.8 ml sterile solution), each with 1 alcohol pad, in a blister.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Humira does not contain preservatives. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 08 September 2003
Date of latest renewal: 08 September 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

Package leaflet: Information for the patient

Humira 40 mg/0.8 ml solution for injection for paediatric use
adalimumab

Read all of this leaflet carefully before your child starts using this medicine because it contains important information.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- Your doctor will also give you a Patient Alert Card, which contains important safety information that you need to be aware of before your child is given Humira and during treatment with Humira. Keep this Patient Alert Card with you or your child.
- If you have any further questions, please ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for your child only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as your child's.
- If your child gets any side effects, talk to your child's doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet (see section 4).

What is in this leaflet:

1. What Humira is and what it is used for
2. What you need to know before your child uses Humira
3. How to use Humira
4. Possible side effects
5 How to store Humira
6. Contents of the pack and other information

1. What Humira is and what it is used for

Humira contains the active substance adalimumab, a selective immuno suppressive agent.
Humira is intended for treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children 2-17 years, enthesitis-related arthritis in children 6-17 years ,Crohn's disease in children 6-17 years and plaque psoriasis in children from 4-17 years. It is a medicine that decreases the inflammation process of these diseases. The active ingredient, adalimumab, is a human monoclonal antibody produced by cultured cells. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind to other unique proteins. Adalimumab binds to a specific protein (tumour necrosis factor or TNFα), which is present at increased levels in inflammatory diseases such as polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, Crohn's disease and plaque psoriasis.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis are inflammatory diseases.

Humira is used to treat polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis. Your child may first be given other disease-modifying medicines, such as methotrexate. If your child does not respond well enough to these medicines, he/she will be given Humira to treat the polyarticular juvenile idiopathic arthritis or enthesitis-related arthritis.

Paediatric Crohn's disease

Crohn's disease is an inflammatory disease of the digestive tract. Humira is indicated for the treatment of Crohn's disease in children aged 6 to 17 years. Your child will first be given other medicines. If your child does not respond well enough to these medicines, he/she will be given Humira to reduce the signs and symptoms of Crohn's disease.

Paediatric plaque psoriasis

Plaque psoriasis is a skin condition that causes red, flaky, crusty patches of skin covered with silvery scales. Psoriasis is believed to be caused by a problem with the body's immune system that leads to an increased production of skin cells.

Humira is used to treat severe plaque psoriasis in children and adolescents aged 4 to 17 years in whom topical therapy and phototherapies have either not worked very well or are not suitable.

2. What you need to know before your child uses Humira

Do not use Humira

- If your child is allergic to adalimumab or any of the other ingredients ofof this medicine (listed in section 6).
- If your child has a severe infection, including active tuberculosis (see "Warnings and precautions"). It is important that you tell your doctor if your child has symptoms of infections, e.g. fever, wounds, feeling tired, dental problems.
- If your child has moderate or severe heart failure. It is important to tell your doctor if your child has had or has a serious heart condition (see "Warnings and precautions").

Warnings and precautions

Talk to your child's doctor or pharmacist before using Humira

- If your child experiences allergic reactions with symptoms such as chest tightness, wheezing, dizziness, swelling or rash do not inject more Humira and contact your doctor immediately.
- If your child has an infection, including long-term or localized infection (for example, leg ulcer) consult your doctor before starting Humira. If you are unsure, please contact your doctor.
- Your child might get infections more easily while receiving Humira treatment. This risk may increase if his/her lung function is impaired. These infections may be serious and include tuberculosis, infections caused by viruses, fungi, parasites or bacteria, or other opportunistic infections and sepsis that may, in rare cases, be life-threatening. It is important to tell your doctor if your child gets symptoms such as fever, wounds, feeling tired or dental problems. Your doctor may recommend temporary discontinuation of Humira.
- As cases of tuberculosis have been reported in patients treated with Humira, your doctor will check your child for signs and symptoms of tuberculosis before starting Humira. This will include a thorough medical evaluation including your child's medical history and appropriate screening tests (for example chest X-ray and a tuberculin test). The conduct and results of these tests should be recorded on your child's Patient Alert Card. It is very important that you tell your doctor if your child has ever had tuberculosis, or if he/she has been in close contact with someone who has had tuberculosis. Tuberculosis can develop during therapy even if your child has received preventative treatment for tuberculosis. If symptoms of tuberculosis (persistent cough, weight loss, listlessness, mild fever), or any other infection appear during or after therapy tell your doctor immediately.
- Advise your doctor if your child resides or travels in regions where fungal infections such as histoplasmosis, coccidioidomycosis or blastomycosis are endemic.

- Advise your doctor if your child has a history of recurrent infections or other conditions that increase the risk of infections.

- Advise your doctor if your child is a carrier of the hepatitis B virus (HBV), if he/she has active HBV or if you think he/she might be at risk of contracting HBV. Your child's doctor should test your child for HBV. Humira can cause reactivation of HBV in people who carry this virus. In some rare cases, especially if your child is taking other medicines that suppress the immune system, reactivation of HBV can be life-threatening.

- It is important to tell your doctor if your child gets symptoms of infections, such as fever, wounds, feeling tired or dental problems.

- If your child is about to undergo surgery or dental procedures please inform your doctor that he/she is taking Humira. Your doctor may recommend temporary discontinuation.

- If your child has or develops a demyelinating disease such as multiple sclerosis, your doctor will decide if he/she should receive or continue to receive Humira. Tell your doctor immediately if your child experiences symptoms like changes in vision, weakness in arms or legs or numbness or tingling in any part of the body.

- Certain vaccines may cause infections and should not be given while receiving Humira. Please check with your doctor before your child receives any vaccines. It is recommended that children, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Humira therapy. If you received Humira while you were pregnant, your baby may be at higher risk for getting such an infection for up to approximately five months after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Humira use during your pregnancy so they can decide when your baby should receive any vaccine.

- If your child has mild heart failure and is being treated with Humira, his/her heart failure status must be closely monitored by your doctor. It is important to tell your doctor if your child has had or has a serious heart condition. If he/she develops new or worsening symptoms of heart failure (e.g. shortness of breath, or swelling of his/her feet), you must contact your doctor immediately. Your doctor will decide if your child should receive Humira.

- In some patients the body may fail to produce enough of the blood cells that help your child's body fight infections or help him/her to stop bleeding. If your child develops a fever that does not go away, bruises or bleeds very easily or looks very pale, call your doctor right away. Your doctor may decide to stop treatment.

- There have been very rare cases of certain kinds of cancer in children and adult patients taking Humira or other TNF blockers. People with more serious rheumatoid arthritis that have had the disease for a long time may have a higher than average risk of getting lymphoma (a kind of cancer that affects the lymph system), and leukemia (a kind of cancer that affects the blood and bone marrow). If your child takes Humira the risk of getting lymphoma, leukemia, or other cancers may increase. On rare occasions, a specific and severe type of lymphoma, has been observed in patients taking Humira. Some of those patients were also treated with azathioprine or 6- mercaptopurine. Tell your doctor if your child is taking azathioprine or 6-mercaptopurine with Humira. In addition cases of non-melanoma skin cancer have been observed in patients taking Humira. If new skin lesions appear during or after therapy or if existing lesions change appearance, tell your doctor.

- There have been cases of cancers other than lymphoma in patients with a specific type of lung disease called Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with another TNF

blocker. If your child has COPD, or is a heavy smoker, you should discuss with your doctor whether treatment with a TNF blocker is appropriate for your child.

Children and adolescents

- Vaccinations: if possible your child should be up to date with all vaccinations before using Humira.

- Do not give Humira to children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years.

Other medicines and Humira

Tell your child's doctor or pharmacist if your child is taking, has recently taken or might take any other medicines.

Humira can be taken together with methotrexate or certain disease-modifying anti-rheumatic agents (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide and injectable gold preparations), steroids or pain medications including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Your child should not take Humira with medicines containing the active substance, anakinra or abatacept. If you have questions, please ask your doctor.

Humira with food and drink

Since Humira is injected under the skin (subcutaneously), food and drink should not affect Humira.

Pregnancy and breast-feeding

The effects of Humira in pregnant women are not known and so the use of Humira in pregnant women is not recommended. Your child is advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Humira and for at least 5 months after the last Humira treatment. If your child becomes pregnant, you should consult your doctor.

It is not known whether adalimumab passes into breast milk.

If your child is a breast-feeding mother, she should stop breast-feeding during Humira treatment and for at least 5 months after the last Humira treatment. If you received Humira during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Humira use during your pregnancy before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

If you think your child may be pregnant or is planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before they use this medicine.

Driving and using machines

Humira may have a minor influence on the ability to drive, cycle or use machines. Room spinning sensation and vision disturbances may occur after taking Humira.

3. How to use Humira

Always use this medicine exactly as your child's doctor or pharmacist hasinstructed. Check with your child's doctor or pharmacist if you are not sure about any of the instructions or if you have any questions.

Children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, aged 2 to 12 years depends on the height and weight of your child. Your child's doctor will tell you the correct dose to use.

The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, aged 13 to 17 years, is 40 mg every other week.

Children with enthesitis-related arthritis

The recommended dose of Humira for patients with enthesitis-related arthritis, aged 6 to 17 years depends on the height and weight of the child.

Children or adolescents with Crohn's disease

Children or adolescents weighing less than 40 kg:

The usual dose regimen is 40 mg initially followed by 20 mg two weeks later. If a faster response is required, your child's doctor may prescribe an initial dose of 80 mg (as 2 injections in 1 day) followed by 40 mg two weeks later.

Thereafter, the usual dose is 20 mg every other week. Depending on your child's response, your child's doctor may increase the dose frequency to 20 mg every week.

Children or adolescents weighing 40 kg or more:

The usual dose regimen is 80 mg initially followed by 40 mg two weeks later. If a faster response is required, your child's doctor may prescribe an initial dose of 160 mg initially (as 4 injections in 1 day or as 2 injections per day for 2 consecutive days) followed by 80 mg two weeks later.

Thereafter, the usual dose is 40 mg every other week. Depending on your child's response, your child's doctor may increase the dose frequency to 40 mg every week.

For patients who are prescribed a full 40 mg dose of Humira, a 40 mg pen and a 40 mg prefilled syringe are also available for use.

Children or adolescents with psoriasis

The recommended dose of Humira for patients aged 4 to 17 years with plaque psoriasis depends on the weight of your child. Your child's doctor will tell you the correct dose to use.

Method and route of administration

Humira is administered by injection under the skin (by subcutaneous injection).

Instructions for preparing and giving an injection of Humira:

The following instructions explain how to inject Humira. Please read the instructions carefully and follow them step by step. You will be instructed by your child's doctor or his/her assistant on the technique of self-injection and the amount to give to your child. Do not attempt to give your child an injection until you are sure that you understand how to prepare and give the injection. After proper training, the injection can be self-administered or given by another person, for example a family member or friend.

Failure to perform the following steps as described may cause contamination which may lead to infection of your child.

This injection should not be mixed in the same syringe or vial with any other medicine.

1) Setting up

- Make sure you know the proper amount (volume) needed for dosing. If you don't know the amount, **STOP HERE** and contact your doctor for further instruction.

- You will need a special container for waste, such as a sharps container or as instructed by your nurse, doctor or pharmacist. Place the container on your work surface.

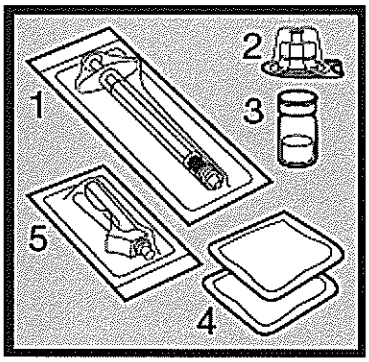
- Wash your hands thoroughly

- Remove one box containing, one syringe, one vial adapter, one vial, two alcohol pads and one needle from the carton. If there is a second box in the carton for a future injection, place it back in the refrigerator immediately.

- Look at the expiry date on the box to be used. **DO NOT** use any item after the date shown on the box.

- Set up the following items on a clean surface, **DO NOT** take them out of their individual packaging yet.

    - One 1 ml syringe (1)
    - One vial adapter (2)
    - One vial for paediatric use of Humira for injection (3)
    - Two alcohol pads (4)
    - One needle (5)

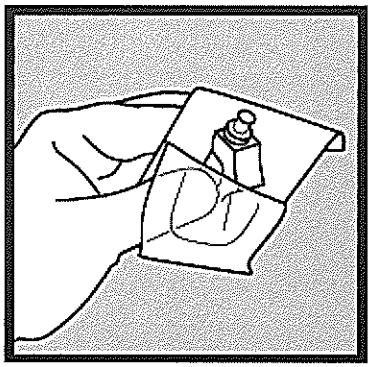


- Humira is a liquid that is clear and colourless. **DO NOT** use if the liquid is cloudy, discoloured or has flakes or particles in it.

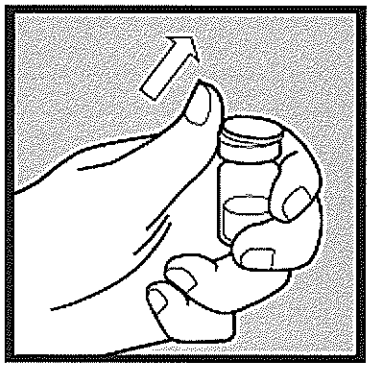
2) Preparing the Humira dose for injection

General handling: **DO NOT** dispose of any waste items until after the injection is completed.

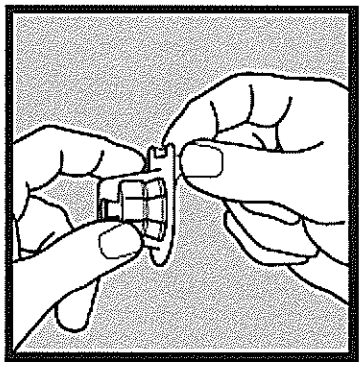
- Prepare the needle by partially peeling the package open from the end closest to the yellow syringe connector. Peel the package just far enough to expose the yellow syringe connector. Set the package down with the clear side of the package facing up.



- Pop off the white plastic cap from the vial to see the top of the vial stopper.

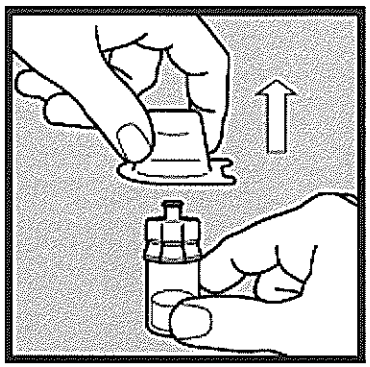


- Use one of the alcohol pads to wipe the vial stopper. **DO NOT** touch the vial stopper after wiping with the alcohol pad.
- Peel the cover off the vial adapter package but do not take out the vial adapter.



- Hold the vial with the vial stopper facing up.
- With the vial adapter still in the clear package, attach it to the vial stopper by pushing down until the vial adapter snaps in place.
- When you are sure the adapter is attached to the vial, lift off the package from the vial adapter.
- Gently set the vial with vial adapter down on your clean work surface. Be careful that it does not fall over. **DO NOT** touch the vial adapter.

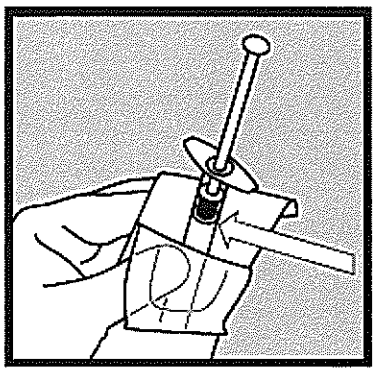




- Prepare the syringe by partially peeling the package open from the end closest to white plunger rod.
- Peel the clear package just far enough to expose the white plunger rod, but do not take the syringe out of the package.
- Hold the syringe package and **SLOWLY** pull the white plunger rod out to 0.1 ml beyond the prescribed dose (For example, if the prescribed dose is 0.5 ml, pull the white plunger rod to 0.6 ml). **NEVER** pull past the 0.9 ml position regardless of prescribed dose.
- You will set the volume to the prescribed dose in a later step.
- **DO NOT** pull the white plunger rod completely out of the syringe.

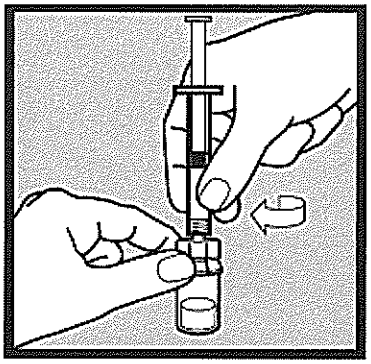
NOTE:

If the white plunger rod is pulled completely out of the syringe, discard the syringe and contact your Humira provider for a replacement. **DO NOT** try to reinsert the white plunger rod.

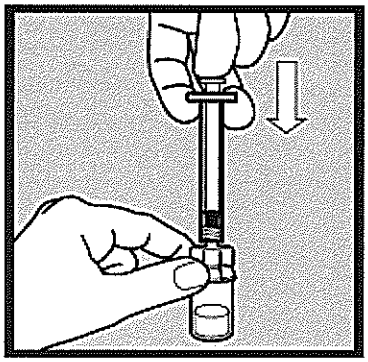


Dose + 0.1 ml

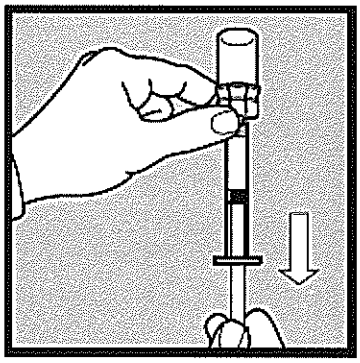
- **DO NOT** use the white plunger rod to remove the syringe from the package. Hold the syringe on the graduated area and pull the syringe from its package. **DO NOT** set the syringe down at any time.
- While holding the vial adapter firmly, insert the syringe tip into the vial adapter and twist the syringe clockwise with one hand until firm. **DO NOT** over-tighten.



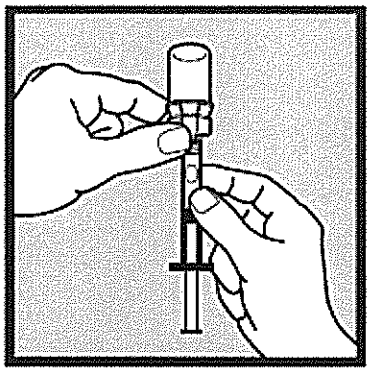
- While holding the vial, push the white plunger rod all the way down. This step is important to get the proper dose. Hold the white plunger rod in and turn the vial and syringe upside down.



- **SLOWLY** pull the white plunger rod out to 0.1 ml beyond the prescribed dose. This is important to get the proper dose. You will set the volume to the prescribed dose in step 4, Dose Preparation. If the prescribed dose is 0.5 ml, pull the white plunger rod out to 0.6 ml. You will see the liquid medication from the vial go into the syringe.



- Push the white plunger rod all the way back in to push the liquid medication back into the vial. Again, **SLOWLY** pull the white plunger rod out to 0.1 ml beyond the prescribed dose, this is important to get the proper dose and important in order to prevent air bubbles or air gaps in the liquid medication. You will set the volume to the prescribed dose in step 4, Dose Preparation.

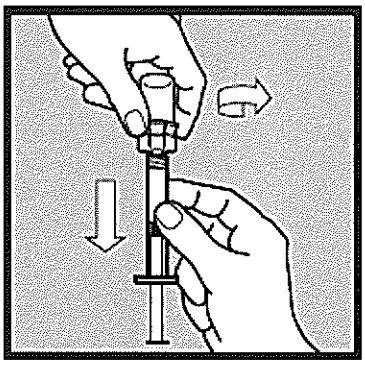


- If you see remaining air bubbles or air gaps in the liquid medication in the syringe, you mayrepeat this process up to 3 times. **DO NOT** shake the syringe.

NOTE:

If the white plunger rod is pulled completely out of the syringe, discard the syringe and contact your Humira provider for a replacement. **DO NOT** try to reinsert the white plunger rod.

- While still holding the syringe upright at the graduated area, remove the vial adapter with the vial by twisting the vial adapter off with the other hand. Be sure to remove the vial adapterwith the vial from the syringe. **DO NOT** touch the tip of the syringe.



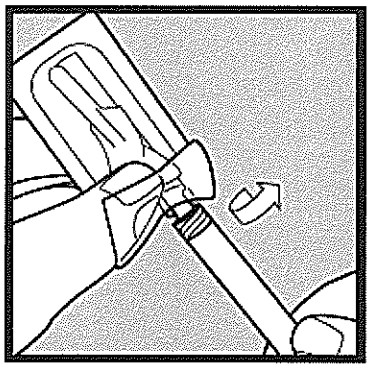
- If a large air bubble or air gap can be seen near the syringe tip, **SLOWLY** push the white plunger rod into the syringe until fluid begins to enter the syringe tip. **DO NOT** push the white plunger rod past the dose position.

- For example, if the prescribed dose is 0.5 ml, **DO NOT** push the white plunger rod past the 0.5 ml position.

- Check to see that the fluid remaining in the syringe is at least the prescribed dose volume. If the remaining volume is less than the prescribed dose volume, **DO NOT** use the syringe and contact your healthcare provider.

- With your free hand, pick up the needle package with the yellow syringe connector facing down.

- Keeping the syringe up, insert the syringe tip into the yellow syringe connector and twist the syringe as indicated by the arrow in the picture until firm. The needle is now attached to the syringe.

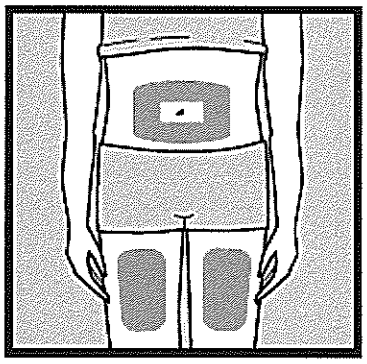


- Pull the needle package off, but **DO NOT** remove the clear needle cap.

- Place the syringe on your clean work surface. Continue with injection site and dose preparation immediately.

3) Choosing and preparing an injection site

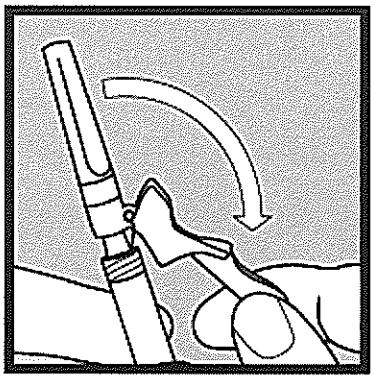
- Choose a site on your thigh or stomach. **DO NOT** use the same site that was used for the last injection.
- The new injection site should be given at least 3 cm from the last injection site.



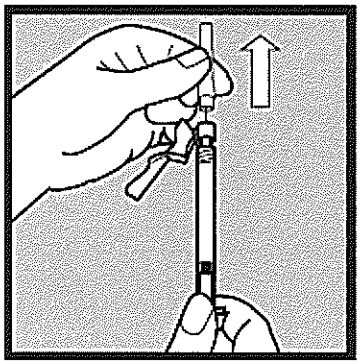
- **DO NOT** inject in an area where the skin is reddened, bruised, or hard. This may mean there is an infection and therefore you should contact your doctor.
- To reduce the chance of infection, wipe the injection site with the other alcohol pad. **DO NOT** touch the area again before injecting.

4) Dose Preparation

- Pick up the syringe with the needle pointing up.
- Use your other hand to flip the pink needle cover down toward the syringe.



- Remove the clear needle cap by pulling it straight up with your other hand.

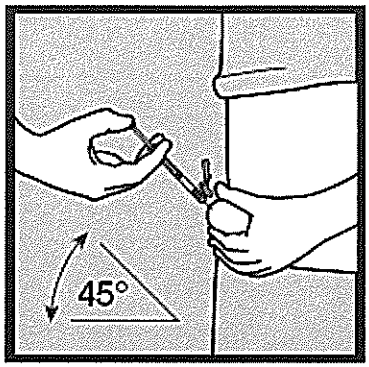


- The needle is clean.
- **DO NOT** touch the needle.
- **DO NOT** set the syringe down at any time after the clear needle cap is off.
- **DO NOT** try to put the clear needle cap back on the needle.

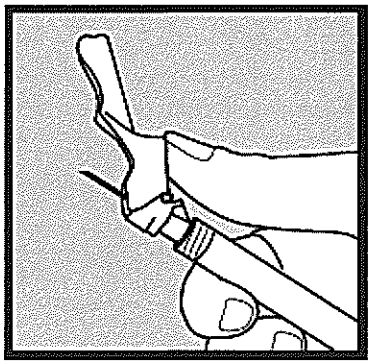
- Hold the syringe at eye-level with the needle pointing up to see the amount clearly. Be careful not to squirt the liquid medication into your eye.
- Recheck the prescribed medication amount.
- Push the white plunger rod gently into the syringe until the syringe contains the prescribed amount of liquid. Excess liquid may come out of the needle while the white plunger rod is being pushed. **DO NOT** wipe off the needle or the syringe.

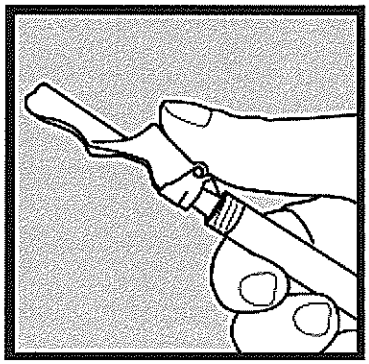
Injecting Humira

- With the free hand, gently grasp the cleaned area of skin and hold firmly.
- With the other hand, hold syringe at 45-degree angle to skin.
- With one quick, short motion, push needle all the way into skin.
- Let go of the skin in your hand.
- Push the white plunger rod to inject the liquid medication until the syringe is empty.
- When the syringe is empty, remove the needle from skin, being careful to pull it out at the same angle as when it was inserted.



- Gently flip the pink needle cover up, over the needle and snap into place, and set the syringe with needle on the work surface. **DO NOT** put the clear needle cap back on the needle.





- Using a piece of gauze, apply pressure over the injection site for 10 seconds. A little bleeding may occur. **DO NOT** rub the injection site. Use a plaster if you want to.

Throwing away supplies

- You will need a special container for waste, such as a sharps container or as instructed by your nurse, doctor or pharmacist.
- Put the syringe with needle, vial and vial adapter into a special sharps container. **DO NOT** put these items into regular household waste.
- The syringe, needle, vial and vial adapter **MUST NEVER** be reused.
- Keep the special container out of the sight and reach of children at all times.
- Throw away all other used items into your regular household waste.

If you use more Humira than you should:

If you accidentally inject a larger amount of Humira liquid, or if you inject Humira more frequently than told to by your doctor, you should call your doctor and tell him/her that your child has taken more. Always take the outer carton or the vial of the medicine with you, even if it is empty.

If you use less Humira than you should:

If you accidentally inject a smaller amount of Humira liquid, or if you inject Humira less frequently than told to by your child's doctor or pharmacist, you should call your child's doctor or pharmacist and tell him/her that your child has taken less. Always take the outer carton or the vial of the medicine with you, even if it is empty.

If you forget to use Humira:

If you forget to give your child a Humira injection, you should inject the Humira dose as soon as you remember. Then administer your child's next dose as you would have on the originally scheduled day, had you not forgotten a dose.

If your child stops using Humira:

The decision to stop using Humira should be discussed with your child's doctor. Your child's symptoms may return upon discontinuation.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most side effects are mild to moderate. However, some may be serious and require treatment. Side effects may occur at least up to 4 months after the last Humira injection.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following:
- Severe rash, hives or other signs of allergic reaction;
- Swollen face, hands, feet;
- Trouble breathing, swallowing;
- Shortness of breath with exertion or upon lying down or swelling of the feet.

Tell your doctor as soon as possible if you notice any of the following:

- Signs of infection such as fever, feeling sick, wounds, dental problems, burning on urination;
- Feeling weak or tired;
- Coughing;
- Tingling;
- Numbness;
- Double vision;
- Arm or leg weakness;
- A bump or open sore that doesn't heal;
- Signs and symptoms suggestive of blood disorders such as persistent fever, bruising, bleeding, paleness.

The symptoms described above can be signs of the below listed side effects, which have been observed with Humira:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- injection site reactions (including pain, swelling, redness or itching);
- respiratory tract infections (including cold, runny nose, sinus infection, pneumonia);
- headache;
- abdominal pain;
- nausea and vomiting;
- rash;
- musculoskeletal pain.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- serious infections (including blood poisoning and influenza);
- skin infections (including cellulitis and shingles);
- ear infections;
- oral infections (including tooth infections and cold sores);
- reproductive tract infections;
- urinary tract infection;
- fungal infections;
- joint infections,
- benign tumours;
- skin cancer;
- allergic reactions (including seasonal allergy);
- dehydration;
- mood swings (including depression);
- anxiety;
- difficulty sleeping;
- sensation disorders such as tingling, prickling or numbness;
- migraine;
- nerve root compression (including low back pain and leg pain);
- vision disturbances;
- eye inflammation;
- inflammation of the eye lid and eye swelling;
- vertigo;
- sensation of heart beating rapidly;
- high blood pressure;
- flushing;
- haematoma;
- cough;
- asthma;
- shortness of breath;
- gastrointestinal bleeding;
- dyspepsia (indigestion, bloating, heart burn);
- acid reflux disease;
- sicca syndrome (including dry eyes and dry mouth);
- itching;
- itchy rash;
- bruising;
- inflammation of the skin (such as eczema);
- breaking of finger nails and toe nails;
- increased sweating;
- hair loss;
- new onset or worsening of psoriasis;
- muscle spasms;
- blood in urine;
- kidney problems;
- chest pain;
- oedema;
- fever;
- reduction in blood platelets which increases risk of bleeding or bruising;
- impaired healing.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- opportunistic infections (which include tuberculosis and other infections that occur when resistance to disease is lowered);
- neurological infections (including viral meningitis);
- eye infections;
- bacterial infections;
- diverticulitis (inflammation and infection of the large intestine);
- cancer;
- cancer that affects the lymph system;
- melanoma;
- immune disorders that could affect the lungs, skin and lymph nodes (most commonly presenting as sarcoidosis);
- vasculitis (inflammation of blood vessels);
- tremor;
- stroke;
- neuropathy;
- double vision;
- hearing loss, buzzing;
- sensation of heart beating irregularly such as skipped beats;
- heart problems that can cause shortness of breath or ankle swelling;
- heart attack;
- a sac in the wall of a major artery, inflammation and clot of a vein; blockage of a blood vessel;
- lung diseases causing shortness of breath (including inflammation);
- pulmonary embolism (bloackage in an artery of the lung);
- pleural effusion (abnormal collection of fluid on the pleural space);
- inflammation of the pancreas which causes severe pain in the abdomen and back;
- difficulty in swallowing;
- facial oedema;
- gallbladder inflammation, gallbladder stones;
- fatty liver;
- night sweats;
- scar;
- abnormal muscle breakdown;
- systemic lupus erythematosus (including inflammation of skin, heart, lung, joints and other organ systems);
- sleep interruptions;
- impotence;
- inflammations.

Rare (may affect up to 1 in 1000 people)

- leukemia (cancer affecting the blood and bone marrow);
- severe allergic reaction with shock;
- multiple sclerosis;
- nerve disorders (such as eye nerve inflammation and Guillain-Barré syndrome that may cause muscle weakness, abnormal sensations, tingling in the arms and upper body);
- heart stops pumping;
- pulmonary fibrosis (scarring of the lung);
- intestinal perforation;
- hepatitis;
- reactivation of hepatitis B;
- autoimmune hepatitis (inflammation of the liver caused by the body's own immune system);
- cutaneous vasculitis (inflammation of blood vessels in the skin);

- Stevens-Johnson syndrome (early symptoms include malaise, fever, headache and rash);
- facial oedema associated with allergic reactions;
- erythema multiforme (inflammatory skin rash);
- lupus-like syndrome.

Not known (frequency cannot be estimated from available data):

- hepatosplenic T-cell lymphoma (a rare blood cancer that is often fatal);
- Merkel cell carcinoma (a type of skin cancer);
- liver failure;
- worsening of a condition called dermatomyositis (seen as a skin rash accompanying muscle weakness).

Some side effects observed with Humira may not have symptoms and may only be discovered through blood tests. These include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- low blood measurements for white blood cells;
- low blood measurements for red blood cells;
- increased lipids in the blood;
- elevated liver enzymes.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- high blood measurements for white blood cells;
- low blood measurements for platelets;
- increased uric acid in the blood;
- abnormal blood measurements for sodium;
- low blood measurements for calcium;
- low blood measurements for phosphate;
- high blood sugar;
- high blood measurements for lactate dehydrogenase;
- autoantibodies present in the blood.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):

- low blood measurements for white blood cells, red blood cells and platelet count.

Not known (frequency cannot be estimated from available data):

- liver failure.

Reporting of side effects

If your child gets any side effects, talk to your child's doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Humira

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date stated on the label/blister/carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Humira contains

The active substance is adalimumab.
The other ingredients are mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide and water for injections.
This medicinal product contains less than 1 mmol of sodium (23 mg) per 0.8 ml dose, i.e. essentially 'sodium-free' and does not contain preservatives.

What the Humira vial looks like and contents of the pack

Humira 40 mg solution for injection in vials is supplied as a sterile solution of 40 mg adalimumab dissolved in 0.8 ml solution.

The Humira vial is a glass vial containing a solution of adalimumab. One pack contains 2 boxes, each containing 1 vial, 1 empty sterile syringe, 1 needle, 1 vial adapter and 2 alcohol pads.

Humira is also available as a pre-filled syringe or a pre-filled pen.

Marketing Authorisation Holder

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

Manufacturer

AbbVie Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D – 65205 Wiesbaden
Germany

and

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Package leaflet: Information for the patient

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe
adalimumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- Your doctor will also give you a Patient Alert Card, which contains important safety information that you need to be aware of before you are given Humira and during treatment with Humira. Keep this Patient Alert Card with you.
- If you have any further questions, please ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet (see section 4).

What is in this leaflet:

1. What Humira is and what it is used for
2. What you need to know before you use Humira
3. How to use Humira
4. Possible side effects
5 How to store Humira
6. Contents of the pack and other information

1. What Humira is and what it is used for

Humira contains the active substance adalimumab, a selective immuno suppressive agent.
Humira is intended for treatment of rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohn's disease, ulcerative colitis and non-infectious uveitis affecting the back of the eye. It is a medicine that decreases the inflammation process of these diseases. The active ingredient, adalimumab, is a human monoclonal antibody produced by cultured cells. Monoclonal antibodies are proteins that recognise and bind to other unique proteins. Adalimumab binds to a specific protein (tumour necrosis factor or TNFα), which is present at increased levels in inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, polyarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis, hidradenitis suppurativa, Crohn's disease, ulcerative colitis and non-infectious uveitis affecting the back of the eye.

Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis is an inflammatory disease of the joints.

Humira is used to treat rheumatoid arthritis in adults. If you have moderate to severe active rheumatoid arthritis, you may first be given other disease-modifying medicines, such as methotrexate. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Humira to treat your rheumatoid arthritis.

Humira can also be used to treat severe, active and progressive rheumatoid arthritis without previous methotrexate treatment.

Humira has been shown to slow down the damage to the cartilage and bone of the joints caused by the disease and to improve physical function.

Usually, Humira is used with methotrexate. If your doctor determines that methotrexate is inappropriate, Humira can be given alone.

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis

Polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis are inflammatory diseases.

Humira is used to treat polyarticular juvenile idiopathic arthritis in children and adolescents aged 2 to 17 years and enthesitis-related arthritis in children and adolescents aged 6 to 17 years. You may first be given other disease-modifying medicines, such as methotrexate. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Humira to treat your polyarticular juvenile idiopathic arthritis or enthesitis-related arthritis.

Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis

Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis, are inflammatory diseases of the spine.

Humira is used to treat ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis in adults. If you have ankylosing spondylitis or axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis, you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Humira to reduce the signs and symptoms of your disease.

Psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis is an inflammation of the joints associated with psoriasis.

Humira is used to treat psoriatic arthritis in adults. Humira has been shown to slow down the damage to the cartilage and bone of the joints caused by the disease and to improve physical function.

Plaque psoriasis in adults and children

Plaque psoriasis is a skin condition that causes red, flaky, crusty patches of skin covered with silvery scales. Psoriasis is believed to be caused by a problem with the body's immune system that leads to an increased production of skin cells.

Humira is used to treat moderate to severe plaque psoriasis in adults. Humira is also used to treat severe plaque psoriasis in children and adolescents aged 4 to 17 years for whom topical therapy and phototherapies have either not worked very well or are not suitable.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (sometimes called acne inversa) is a chronic and often painful inflammatory skin disease. Symptoms may include tender nodules (lumps) and abscesses (boils) that may leak pus. It most commonly affects specific areas of the skin, such as under the breasts, the armpits, inner thighs, groin and buttocks. Scarring may also occur in affected areas.

Humira is used to treat hidradenitis suppurativa in adults. Humira can reduce the number of nodules and abscesses you have, and the pain that is often associated with the disease.

Crohn's disease in adults and children

Crohn's disease is an inflammatory disease of the digestive tract.

Humira is used to treat Crohn's disease in adults and children aged 6 to 17 years. If you have Crohn's disease you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Humira to reduce the signs and symptoms of your Crohn's disease.

Ulcerative colitis

Ulcerative colitis is an inflammatory disease of the bowel.

Humira is used to treat ulcerative colitis in adults. If you have ulcerative colitis you will first be given other medicines. If you do not respond well enough to these medicines, you will be given Humira to reduce the signs and symptoms of your disease.

Non-infectious uveitis affecting the back of the eye

Non-infectious uveitis is an inflammatory disease affecting certain parts of the eye.

Humira is used to treat adults with non-infectious uveitis with inflammation affecting the back of the eye. This inflammation leads to a decrease of vision and/or the presence of floaters in the eye (black dots or wispy lines that move across the field of vision). Humira works by reducing this inflammation.

2. What you need to know before you use Humira

Do not use Humira

- If you are allergic to adalimumab or any of the other ingredients ofthis medicine (listed in section 6).
- If you have a severe infection, including active tuberculosis (seeWarnings and precautions"). It is important that you tell your doctor if you have symptoms of infections, e.g. fever, wounds, feeling tired, dental problems.
- If you have moderate or severe heart failure. It is important to tell your doctor if you have had or have a serious heart condition (see "Warnings and precautions").

Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before using Humira

- If you experience allergic reactions with symptoms such as chest tightness, wheezing, dizziness, swelling or rash do not inject more Humira and contact your doctor immediately.
- If you have an infection, including long-term or localized infection (for example, leg ulcer) consult your doctor before starting Humira. If you are unsure, please contact your doctor.
- You might get infections more easily while you are receiving Humira treatment. This risk may increase if your lung function is impaired. These infections may be serious and include tuberculosis, infections caused by viruses, fungi, parasites or bacteria, or other opportunistic infections and sepsis that may, in rare cases, be life-threatening. It is important to tell your doctor if you get symptoms such as fever, wounds, feeling tired or dental problems. Your doctor may recommend temporary discontinuation of Humira.

- As cases of tuberculosis have been reported in patients treated with Humira, your doctor will check you for signs and symptoms of tuberculosis before starting Humira. This will include a thorough medical evaluation including your medical history and appropriate screening tests (for example chest X-ray and a tuberculin test). The conduct and results of these tests should be recorded on your Patient Alert Card. It is very important that you tell your doctor if you have ever had tuberculosis, or if you have been in close contact with someone who has had tuberculosis. Tuberculosis can develop during therapy even if you have received preventative treatment for tuberculosis. If symptoms of tuberculosis (persistent cough, weight loss, listlessness, mild fever), or any other infection appear during or after therapy tell your doctor immediately.

- Advise your doctor if you reside or travel in regions where fungal infections such as histoplasmosis, coccidioidomycosis or blastomycosis are endemic.

- Advise your doctor if you have a history of recurrent infections or other conditions that increase the risk of infections.

- Advise your doctor if you are a carrier of the hepatitis B virus (HBV), if you have active HBV or if you think you might be at risk of contracting HBV. Your doctor should test you for HBV. Humira can cause reactivation of HBV in people who carry this virus. In some rare cases, especially if you are taking other medicines that suppress the immune system, reactivation of HBV can be life-threatening.

- If you are over 65 years you may be more susceptible to infections while taking Humira. You and your doctor should pay special attention to signs of infection while you are being treated with Humira. It is important to tell your doctor if you get symptoms of infections, such as fever, wounds, feeling tired or dental problems.

- If you are about to undergo surgery or dental procedures please inform your doctor that you are taking Humira. Your doctor may recommend temporary discontinuation of Humira.

- If you have or develop demyelinating disease such as multiple sclerosis, your doctor will decide if you should receive or continue to receive Humira. Tell your doctor immediately if you experience symptoms like changes in your vision, weakness in your arms or legs or numbness or tingling in any part of your body.

- Certain vaccines may cause infections and should not be given while receiving Humira. Please check with your doctor before you receive any vaccines. It is recommended that children, if possible, be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines prior to initiating Humira therapy. If you received Humira while you were pregnant, your baby may be at higher risk for getting such an infection for up to approximately five months after the last dose you received during pregnancy. It is important that you tell your baby's doctors and other health care professionals about your Humira use during your pregnancy so they can decide when your baby should receive any vaccine.

- If you have mild heart failure and you are being treated with Humira, your heart failure status must be closely monitored by your doctor. It is important to tell your doctor if you have had or have a serious heart condition. If you develop new or worsening symptoms of heart failure (e.g. shortness of breath, or swelling of your feet), you must contact your doctor immediately. Your doctor will decide if you should receive Humira.

- In some patients the body may fail to produce enough of the blood cells that help your body fight infections or help you to stop bleeding. If you develop a fever that does not go away,

bruise or bleed very easily or look very pale, call your doctor right away. Your doctor may decide to stop treatment.

- There have been very rare cases of certain kinds of cancer in children and adult patients taking Humira or other TNF blockers. People with more serious rheumatoid arthritis that have had the disease for a long time may have a higher than average risk of getting lymphoma (a kind of cancer that affects the lymph system), and leukemia (a kind of cancer that affects the blood and bone marrow). If you take Humira the risk of getting lymphoma, leukemia, or other cancers may increase. On rare occasions, a specific and severe type of lymphoma has been observed in patients taking Humira. Some of those patients were also treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. Tell your doctor if you are taking azathioprine or 6-mercaptopurine with Humira. In addition cases of non-melanoma skin cancer have been observed in patients taking Humira. If new skin lesions appear during or after therapy or if existing lesions change appearance, tell your doctor.

- There have been cases of cancers other than lymphoma in patients with a specific type of lung disease called Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) treated with another TNF blocker. If you have COPD, or are a heavy smoker, you should discuss with your doctor whether treatment with a TNF blocker is appropriate for you.

Children and adolescents

- Vaccinations: if possible children should be up to date with all vaccinations before using Humira.
- Do not give Humira to children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years.
-

Other medicines and Humira

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Humira can be taken together with methotrexate or certain disease-modifying anti-rheumatic agents (sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide and injectable gold preparations), steroids or pain medications including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

You should not take Humira with medicines containing the active substance, anakinra or abatacept. If you have questions, please ask your doctor.

Humira with food and drink

Since Humira is injected under the skin (subcutaneously), food and drink should not affect Humira.

Pregnancy and breast-feeding

The effects of Humira in pregnant women are not known and so the use of Humira in pregnant women is not recommended. You are advised to avoid becoming pregnant and must use adequate contraception while using Humira and for at least 5 months after the last Humira treatment. If you become pregnant, you should consult your doctor.

It is not known whether adalimumab passes into breast milk.

If you are a breast-feeding mother, you should stop breast-feeding during Humira treatment and for at least 5 months after the last Humira treatment. If you received Humira during your pregnancy, your baby may have a higher risk for getting an infection. It is important that you tell your baby's doctors

and other health care professionals about your Humira use during your pregnancy before the baby receives any vaccine (for more information see section on vaccination).

If you think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

Humira may have a minor influence on your ability to drive, cycle or use machines. Room spinning sensation and vision disturbances may occur after taking Humira.

3. How to use Humira

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Adults with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis or axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis

Humira is injected under the skin (subcutaneous use). The usual dose for adults with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis, and for patients with psoriatic arthritis is 40 mg adalimumab given every other week as a single dose.

In rheumatoid arthritis, methotrexate is continued while using Humira. If your doctor determines that methotrexate is inappropriate, Humira can be given alone.

If you have rheumatoid arthritis and you do not receive methotrexate with your Humira therapy, your doctor may decide to give 40 mg adalimumab every week.

Children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis

The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, aged 2 to 12 years depends on the height and weight of the child. Your child's doctor will tell you the correct dose to use.

The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, aged 13 to 17 years, is 40 mg every other week.

Children with enthesitis-related arthritis

The recommended dose of Humira for patients with enthesitis-related arthritis, aged 6 to 17 years depends on the height and weight of the child.

Adults with psoriasis

The usual dose for adults with psoriasis is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. You should continue to inject Humira for as long as your doctor has told you. Depending on your response, your doctor may increase the dose frequency to 40 mg every week.

Children or adolescents with plaque psoriasis

The recommended dose of Humira for patients aged 4 to 17 years with plaque psoriasis depends on the weight of your child. Your child's doctor will tell you the correct dose to use.

Patients requiring a dose less than 40 mg should use the 40mg vial presentation of Humira.

Adults with hidradenitis suppurativa

The usual dose regimen for hidradenitis suppurativa is an initial dose of 160 mg (as 4 injections in one day or 2 injections per day for two consecutive days), followed by an 80 mg dose (as 2 injections on the same day) two weeks later. After two further weeks, continue with a dose of 40 mg every week. It is recommended that you use an antiseptic wash daily on the affected areas.

Adults with Crohn's disease

The usual dose regimen for Crohn's disease is 80 mg initially followed by 40 mg every other week two weeks later. If a faster response is required your doctor may prescribe an initial dose of 160 mg (as 4 injections in one day or 2 injections per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later, and thereafter as 40 mg every other week. Depending on your response, your doctor may increase the dose frequency to 40 mg every week.

Children or adolescents with Crohn's disease

Children or adolescents weighing less than 40 kg:

The usual dose regimen is 40 mg initially followed by 20 mg two weeks later. If a faster response is required, your doctor may prescribe an initial dose of 80 mg (as 2 injections in 1 day) followed by 40 mg two weeks later.

Thereafter, the usual dose is 20 mg every other week. Depending on your response, your doctor may increase the dose frequency to 20 mg every week.

Children or adolescents weighing 40 kg or more:

The usual dose regimen is 80 mg initially followed by 40 mg two weeks later. If a faster response is required, your doctor may prescribe an initial dose of 160 mg (as 4 injections in 1 day or as 2 injections per day for 2 consecutive days) followed by 80 mg two weeks later.

Thereafter, the usual dose is 40mg every other week. Depending on your response, your doctor may increase the dose frequency to 40 mg every week.

Patients requiring a dose less than 40 mg should use the 40 mg vial presentation of Humira.

Adults with ulcerative colitis

The usual Humira dose for adults with ulcerative colitis is 160 mg at Week 0 (dose can be administered as four injections in one day or as two injections per day for two consecutive days) and 80 mg at Week 2, and thereafter 40 mg every other week. Depending on your response, your doctor may increase the dose to 40 mg every week.

Adults with non-infectious uveitis

The usual dose for adults with non-infectious uveitis is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. You should continue to inject Humira for as long as your doctor has told you.

In non-infectious uveitis, corticosteroids or other medicines that influence the immune system may be continued while using Humira. Humira can also be given alone.

Method and route of administration

Humira is administered by injection under the skin (by subcutaneous injection).

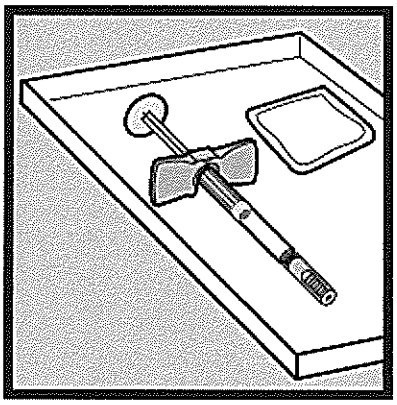
Instructions for preparing and giving an injection of Humira:

The following instructions explain how to inject Humira. Please read the instructions carefully and follow them step by step. You will be instructed by your doctor or his/her assistant on the technique of self-injection. Do not attempt to self-inject until you are sure that you understand how to prepare and give the injection. After proper training, the injection can be self-administered or given by another person, for example a family member or friend.

This injection should not be mixed in the same syringe or vial with any other medicine.

1) Setting up

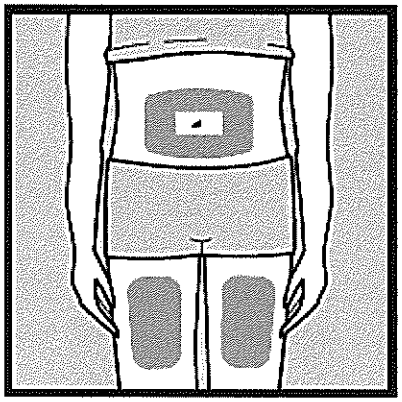
- Wash your hands thoroughly
- Set up the following items on a clean surface
    - One pre-filled syringe of Humira for injection
    - One alcohol pad



- Look at the expiry date on the syringe. Do not use the product after the month and year shown.

2) Choosing and preparing an injection site

- Choose a site on your thigh or stomach

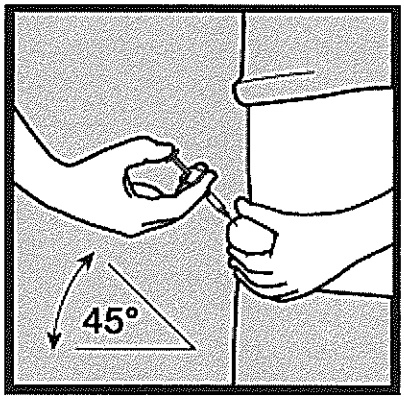


- Each new injection should be given at least 3 cm from the last injection site.

- Do not inject in an area where the skin is reddened, bruised, or hard. This may mean there is an infection.
- Wipe the injection site with the enclosed alcohol pad, using a circular motion.
- Do not touch the area again before injecting.

3) Injecting Humira

- Do NOT shake the syringe.
- Remove cap from needle syringe, being careful not to touch the needle or let it touch any surface.
- With one hand, gently grasp the cleaned areas of skin and hold firmly



- With the other hand, hold syringe at 45-degree angle to skin, with the grooved side up.
- With one quick, short motion, push needle all the way into skin
- Release the skin with the first hand
- Push plunger to inject solution – it can take from 2 to 5 seconds to empty the syringe
- When the syringe is empty, remove the needle from skin, being careful to keep it at the same angle as when it was inserted
- Using your thumb or a piece of gauze, apply pressure over the injection site for 10 seconds. A little bleeding may occur. Do not rub the injection site. Use a plaster if you want to.

4) Throwing away supplies

- The Humira syringe should **NEVER** be reused. **NEVER** recap a needle.
- After injecting Humira, immediately throw away the used syringe in a special container as instructed by your doctor, nurse or pharmacist.
- Keep this container out of the sight and reach of children

If you use more Humira than you should:

If you accidentally inject Humira more frequently than told to by your doctor or pharmacist, you should call your doctor or pharmacist and tell him/her that you have taken more. Always take the outer carton of the medicine with you, even if it is empty.

If you forget to use Humira:

If you forget to give yourself an injection, you should inject the next dose of Humira as soon as you remember. Then take your next dose as you would have on your originally scheduled day, had you not forgotten a dose.

If you stop using Humira:

The decision to stop using Humira should be discussed with your doctor. Your symptoms may return upon discontinuation.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Most side effects are mild to moderate. However, some may be serious and require treatment. Side effects may occur at least up to 4 months after the last Humira injection.

Tell your doctor immediately if you notice any of the following:
- Severe rash, hives or other signs of allergic reaction;
- Swollen face, hands, feet;
- Trouble breathing, swallowing;
- Shortness of breath with exertion or upon lying down or swelling of the feet.

Tell your doctor as soon as possible if you notice any of the following:
- Signs of infection such as fever, feeling sick, wounds, dental problems, burning on urination;
- Feeling weak or tired;
- Coughing;
- Tingling;
- Numbness;
- Double vision;
- Arm or leg weakness;
- A bump or open sore that doesn't heal;
- Signs and symptoms suggestive of blood disorders such as persistent fever, bruising, bleeding, paleness

The symptoms described above can be signs of the below listed side effects, which have been observed with Humira:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- injection site reactions (including pain, swelling, redness or itching);
- respiratory tract infections (including cold, runny nose, sinus infection, pneumonia);
- headache;
- abdominal pain;
- nausea and vomiting;
- rash;
- musculoskeletal pain.

Common (may affect up to 1 in 10people):

- serious infections (including blood poisoning and influenza);
- skin infections (including cellulitis and shingles);
- ear infections;
- oral infections (including tooth infections and cold sores);
- reproductive tract infections;
- urinary tract infection;
- fungal infections;
- joint infections;
- benign tumours;

- skin cancer;
- allergic reactions (including seasonal allergy);
- dehydration;
- mood swings (including depression);
- anxiety;
- difficulty sleeping;
- sensation disorders such as tingling, prickling or numbness;
- migraine;
- nerve root compression (including low back pain and leg pain);
- vision disturbances;
- eye inflammation;
- inflammation of the eye lid and eye swelling;
- vertigo;
- sensation of heart beating rapidly;
- high blood pressure;
- flushing;
- haematoma;
- cough;
- asthma;
- shortness of breath;
- gastrointestinal bleeding;
- dyspepsia (indigestion, bloating, heart burn);
- acid reflux disease;
- sicca syndrome (including dry eyes and dry mouth);
- itching;
- itchy rash;
- bruising;
- inflammation of the skin (such as eczema);
- breaking of finger nails and toe nails;
- increased sweating;
- hair loss;
- new onset or worsening of psoriasis;
- muscle spasms;
- blood in urine;
- kidney problems;
- chest pain;
- oedema;
- fever;
- reduction in blood platelets which increases risk of bleeding or bruising;
- impaired healing.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):

- opportunistic infections (which include tuberculosis and other infections that occur when resistance to disease is lowered);
- neurological infections (including viral meningitis);
- eye infections;
- bacterial infections;
- diverticulitis (inflammation and infection of the large intestine);
- cancer;
- cancer that affects the lymph system;
- melanoma;

- immune disorders that could affect the lungs, skin and lymph nodes (most commonly presenting as sarcoidosis);
- vasculitis (inflammation of blood vessels);
- tremor;
- neuropathy;
- stroke;
- double vision;
- hearing loss, buzzing;
- sensation of heart beating irregularly such as skipped beats;
- heart problems that can cause shortness of breath or ankle swelling;
- heart attack;
- a sac in the wall of a major artery, inflammation and clot of a vein; blockage of a blood vessel;
- lung diseases causing shortness of breath (including inflammation);
- pulmonary embolism (blockage in an artery of the lung);
- pleural effusion (abnormal collection of fluid in the pleural space);
- inflammation of the pancreas which causes severe pain in the abdomen and back;
- difficulty in swallowing;
- facial oedema;
- gallbladder inflammation, gallbladder stones;
- fatty liver;
- night sweats;
- scar;
- abnormal muscle breakdown;
- systemic lupus erythematosus (including inflammation of skin, heart, lung, joints and other organ systems);
- sleep interruptions;
- impotence;
- inflammations.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):

- leukaemia (cancer affecting the blood and bone marrow);
- Severe allergic reaction with shock;
- multiple sclerosis;
- nerve disorders (such as eye nerve inflammation and Guillain-Barré syndrome that may cause muscle weakness, abnormal sensations, tingling in the arms and upper body);
- heart stops pumping;
- pulmonary fibrosis (scarring of the lung);
- intestinal perforation;
- hepatitis;
- reactivation of hepatitis B;
- autoimmune hepatitis (inflammation of the liver caused by the body's own immune system);
- cutaneous vasculitis (inflammation of blood vessels in the skin);
- Stevens-Johnson syndrome (early symptoms include malaise, fever, headache and rash);
- facial oedema associated with allergic reactions;
- erythema multiforme (inflammatory skin rash);
- lupus-like syndrome.

Not known (frequency cannot be estimated from available data):

- hepatosplenic T-cell lymphoma (a rare blood cancer that is often fatal);
- Merkel cell carcinoma (a type of skin cancer);
- liver failure;

- worsening of a condition called dermatomyositis (seen as a skin rash accompanying muscle weakness).

Some side effects observed with Humira may not have symptoms and may only be discovered through blood tests. These include:

Very common (may affect more than 1 in 10 people):

- low blood measurements for white blood cells;
- low blood measurements for red blood cells;
- increased lipids in the blood;
- elevated liver enzymes.

Common (may affect up to 1 in 10 people):

- high blood measurements for white blood cells;
- low blood measurements for platelets;
- increased uric acid in the blood;
- abnormal blood measurements for sodium;
- low blood measurements for calcium;
- low blood measurements for phosphate;
- high blood sugar;
- high blood measurements for lactate dehydrogenase;
- autoantibodies present in the blood.

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people):

- low blood measurements for white blood cells, red blood cells and platelet count.

Not known (frequency cannot be estimated from available data):

- liver failure.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Humira

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date stated on the label/blister/carton after EXP:. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C). Do not freeze.

Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Alternative Storage:

When needed (for example when you are travelling), a single Humira pre-filled syringe may be stored at room temperature (up to 25°C) for a maximum period of 14 days – be sure to protect it from light. Once removed from the refrigerator for room temperature storage, the syringe **must be used within 14 days or discarded**, even if it is returned to the refrigerator.

You should record the date when the syringe is first removed from refrigerator, and the date after which it should be discarded.

Do not throw any medicines via wastewater or household waste. Ask your doctor or pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Humira contains

The active substance is adalimumab.
The other ingredients are mannitol, citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, polysorbate 80, sodium hydroxide and water for injections.

This medicinal product contains less than 1 mmol of sodium (23 mg) per 0.8 ml dose, i.e. essentially 'sodium-free' and does not contain preservatives.

What the Humira pre-filled syringe looks like and contents of the pack

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe is supplied as a sterile solution of 40 mg adalimumab dissolved in 0.8 ml solution.

The Humira pre-filled syringe is a glass syringe containing a solution of adalimumab.Each pack contains 1, 2, 4 or 6 pre-filled syringes for patient use with 1, 2, 4 or 6 alcohol pads, respectively. Not all pack sizes may be marketed.

Humira is available as a vial, a pre-filled syringeand a pre-filled pen.

Marketing Authorisation Holder

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

Manufacturer

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

and

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811
България
АбВи ЕООД
Тел.:+359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111
Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28
Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0
Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011
Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555
España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10
France
AbbVie
Tél: +33 (0) 1 45 60 13 00
Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel + 385 (0)1 5625 501
Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900
Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000
Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921
Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ.: +357 22 34 74 40
Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023
Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811
Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.:+36 1 455 8600
Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201
Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00
Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0
Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00
Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400
România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35
Slovenija
AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060
Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777
Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200
Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600
United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Humira 40 mg/0.8 mL solution for injection for paediatric use（和文）

1. 製品名

Humira 40 mg/0.8 mL 小児用注射液

2. 組成及び含量

0.8 mL の単回投与用バイアル中に 40 mg のアダリムマブを含む。

アダリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現する，組換えヒトモノクローナル抗体。

添加物は，6.1 参照。

3. 剤型

注射用液
無色澄明な液剤

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎

MTX との併用において，1 剤以上の DMARDs の効果不十分な，活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳以上の患者に対する治療。MTX 不耐容の場合又は MTX の治療継続が適切でない場合，Humira を単独投与する（単独投与の有効性は，5.1 参照）。2 歳未満の小児を対象とした試験は行われていない。

腱付着部炎関連関節炎

通常の治療法で効果不十分，又は不耐容である活動性腱付着部炎関連関節炎の 6 歳以上の患者に対する治療（5.1 参照）。

小児尋常性乾癬

局所療法及び光線療法で効果不十分，又は適切でない場合の重度の慢性尋常性乾癬を有する小児及び 4 歳以上の若年患者に対する治療。

小児クローン病

一次栄養療法，副腎皮質ステロイド及び／若しくは免疫調節薬を含む通常の治療法で効果不十分，又はこれらの治療に不耐容又は禁忌である中等症から重症の活動性クローン病の小児患者（6歳以上）に対する治療。

4.2 用法・用量

Humira による治療は，適応症の診断と治療に経験のある専門の医師の監視下で開始すること。Humira で治療する患者は特別な警告カードが与えられる。

注射技術についての適切なトレーニング後，適切であると医師が判断した患者については，必要に応じて医学的なフォローアップを行いながら Humira を自己投与できる。

用量

小児

若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎（2-12 歳）

2-12 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に対する推奨用量は，体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 2-4 歳未満で 20 mg、4-12 歳で 40 mg。注射量は患者の身長及び体重に基づき選択される（表 1）。

表 1.　多関節型若年性特発性関節炎患者及び腱付着部炎関連関節炎患者の身長及び体重に基づく Humira の投与量(mL)

身長	体重 (kg)												
(cm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* 最大単独用量は 40 mg (0.8 mL)

多関節型若年性特発性関節炎（13 歳以上）

13 歳以上の患者では，体表面積にかかわらずアダリムマブ 40 mg を隔週投与する。

通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この時期まで効果が得られない患者においては，治療の継続を慎重に再検討すること。

本適応症について，2 歳未満の患者に対する Humira の使用経験はない。

腱付着部炎関連関節炎

6 歳以上の腱付着部炎関連関節炎患者に対する推奨用量は，体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 40 mg。注射量は患者の身長及び体重に基づき選択される（表 1）。

Humira は 6 歳未満の腱付着部炎関連関節炎患者を対象にした試験を行っていない。

小児尋常性乾癬

推奨用量として，最初の 2 回を 0.8 mg/kg（最大用量は 40 mg/回）週 1 回皮下投与する。その後は，隔週投与を行う。16 週以内に効果が得られない患者に対する継続投与については慎重に検討すること。

Humira の再治療が検討された場合は，用量および治療期間に関する上記ガイダンスに従うこと。

Humira の尋常性乾癬の小児患者における安全性を 13 ヵ月間評価した。

本適応症について，4 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

注射量は患者の体重に基づき選択される（表 2）。

表 2. 小児尋常性乾癬患者の体重に基づく Humira の投与量(mL)

体重 (kg)	小児尋常性乾癬の投与量
13–16	0.2 mL (10 mg)
17–22	0.3 mL (15 mg)
23–28	0.4 mL (20 mg)
29–34	0.5 mL (25 mg)
35–40	0.6 mL (30 mg)
41–46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

小児クローン病

小児クローン病患者<40 kg：

中等度から重症の小児クローン病患者に対する推奨導入用量は，0 週時で 40 mg，続いて 2 週時で 20 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，より高い導入用量により有害事象のリスクが高まる可能性があることを考慮の上，0 週時で 80 mg（1 日 2 回に分けて投与），2 週時で 40 mg 投与が可能である。

導入療法後，推奨用量は 20 mg の隔週皮下投与。十分な効果が得られない患者では，Humira の投与頻度を 20 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。

小児クローン病患者≥40 kg：

中等度から重症の小児クローン病患者に対する推奨導入用量は，0 週時で 80 mg，続いて 2 週時で 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，より高い導入用量により有害事象のリスク

が高まる可能性があることを考慮の上，0 週時で 160 mg（1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与），2 週時で 80 mg 投与が可能である。

導入療法後，推奨用量は 40 mg の隔週皮下投与。十分な効果が得られない患者では，Humira の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。

12 週時までに効果が現れない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。

全量 40 mg を投与する患者には，40 mg ペン及び 40 mg プレフィルドシリンジも使用することができる。

本適応症について，6 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

腎及び肝機能障害
Humira はこれらの患者を対象にした試験を行っていない。推奨される用量はない。

用法
Humiraは皮下投与する。使用上の注意の詳細は添付文書に記載する。

40 mg全量を処方される患者では，40 mgペン及び40 mgプレフィルドシリンジも使用できる。

4.3 禁忌

主成分若しくは 6.1 に記載されている添加物のいずれかに過敏症がある患者

活動性結核若しくは，敗血症等その他の重篤な感染症及び日和見感染症の患者（4.4 参照）

中等症から重症の心不全患者（NYHA クラス III/IV）（4.4 参照）

4.4 特別な警告と使用上の注意

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるため，投与した薬剤の商標名及びロット番号を明確に記録すること。

感染症
TNF 拮抗薬を投与している患者において重篤な感染症により感染しやすくなる。肺機能障害は感染症の発症リスクを増加する可能性がある。Humira による治療前，治療中及び治療後に，結核を含む感染症について注意深く観察すること。アダリムマブの体内からの消失には，最高 4 ヵ月かかる可能性があるため，観察はこの期間中続けること。

感染症が抑えられるまで慢性若しくは局所的な感染症を含む活動性の感染症の患者に対してHumira による治療は開始しないこと。結核に曝露された患者及び結核又はヒストプラスマ症，コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの流行性の真菌症の危険性の高い地域へ旅行したことのある患者については，Humira による治療のリスク / ベネフィットを治療開始前に検討すること。（日和見感染症参照）

Humira による治療中に新たな感染症が発現した患者に対して，注意深く観察し，診断的評価を行うこと。新たな重篤な感染症又は敗血症が生じた患者は，Humira の投与を中止し，感染症が抑えられるまで適切な抗菌薬又は抗真菌薬治療を行うこと。再発性感染症の既往がある又は感染症に罹りやすくなる可能性のある基礎疾患を有する患者，免疫抑制剤併用の場合は，Humira の使用を検討する際に医師は注意すること。

重篤な感染症：
Humira を投与している患者において，敗血症，細菌，マイコバクテリア，侵襲性真菌，寄生虫，ウイルスによる感染症又はリステリア症，レジオネラ症及びニューモシスティスなどの他の日和見感染症を含む重篤な感染症が報告されている。

臨床試験でみられた他の重篤な感染症は，肺炎，腎盂腎炎，敗血症性関節炎及び敗血症。入院又は致死的な感染症が報告されている。

結核：
Humira による治療を行っている患者において結核の報告がある。これらの報告の多くは，播種性などの肺外結核であった。

Humira による治療の開始前に，全ての患者は活動性若しくは非活動性（潜在性）の結核感染か評価する。この評価には，詳細な治療歴，結核の既往歴，過去に活動性の結核患者及び過去 / 現在免疫抑制剤の治療を受けている患者への接触の可能性を含めること。
適切なスクリーニングテスト，ツベルクリン反応検査及び胸部 X 線は全ての患者で行うこと（現地の推奨方法を適用する）。これらの検査を行うことを患者用の警告カードに記録することを勧める。処方者は，特に重篤な疾病，免疫力がない患者には，偽陰性のツベルクリン反応検査結果のリスクについて注意を促す。

活動性の結核と診断された場合，Humira の治療は開始しない（4.3 参照）。

下記に記載した全ての場合，Humira の治療のベネフィット / リスクのバランスを注意深く検討すること。

潜在性の結核が疑われる場合，結核治療の経験のある医師と相談すること。

非活動性（潜在性）の結核と診断された場合，Humira による治療を開始する前に，現地の推奨方法に従い，抗結核薬の予防治療による潜在性結核に適切な治療を行うこと。

結核の種々の又は重大な危険因子を有する患者及び潜在性結核陰性の患者は Humira による治療開始前に抗結核薬の治療を検討すること。

適切な一連の治療が確認できなかった潜在性結核又は活動性結核の既往歴のある患者については，Humira 投与の前に抗結核薬の治療を検討すること。過去に潜在性若しくは活動性結核の治療を受けた患者は，Humira 投与中に活動性結核を発現することがある。

Humira による治療中又は治療後，もし結核感染を示唆する徴候 / 症状（例 持続性の咳，消耗 / 体重の減少，微熱）が現れた場合，患者には医学的なアドバイスを求めるよう指示すること。

その他の日和見感染症：
Humira を投与している患者において，侵襲性真菌感染症を含む日和見感染症が認められている。これらの感染症は TNF 拮抗薬を投与している患者において常にみられるものではなく，そのため適切な治療の遅れを招き，致死的な結果をもたらすこともある。

発熱，不快感，体重減少，発汗，咳，呼吸困難，及び / 又は肺浸潤又はショックを伴う如何に関わらず他の重篤な全身疾患などの徴候及び症状がみられた患者に関しては，侵襲性真菌感染症を疑い，Humira の投与は直ちに中止すること。これらの患者に対する診断及び抗真菌薬の経験的投与は，侵襲性真菌感染症患者治療の専門である医師に相談すること。

<u>B 型肝炎の再燃</u>
Humira を含む TNF 拮抗薬の投与を受けている B 型肝炎ウイルス慢性キャリア患者（表面抗原陽性）において，B 型肝炎の再燃が認められている。致死的な例も報告されている。Humira の投与に先立ち，HBV 感染の検査をすること。B 型肝炎感染陽性患者は，B 型肝炎の治療における専門の医師と相談することが望ましい。

Humira による治療が必要な HBV キャリア患者は，投与中のみならず，投与終了後も数ヵ月は活動性 HBV 感染の徴候及び症状を十分に観察すること。HBV キャリア患者に対する再燃予防のための抗ウイルス薬治療と TNF 拮抗薬治療との併用における十分なデータは得られていない。

HBV が再燃した患者は Humira の投与を中止し，有効な抗ウイルス療法等適切な処置を開始すること。

神経症状

Humira を含む TNF 拮抗薬は，まれに多発性硬化症を含む中枢神経系脱髄疾患及びギラン・バレー症候群を含む末梢脱髄疾患の臨床症状 / 放射線診断による新たな発生若しくは悪化に関連する。処方者は，既往又は最近発症した中枢又は末梢神経系脱髄疾患の患者に Humira を使用させる場合は注意すること。これらの疾患のいずれかが現れた場合は Humira の使用中止を検討すべきである。中間部ぶどう膜炎と中枢神経系脱髄性疾患には関連性があることが分かっている。以前から存在している又は最近発症した中枢神経系脱髄性疾患の有無を評価するために，非感染性中間部ブドウ膜炎罹患患者に対して Humira 治療の開始前と治療中，定期的に神経学的評価を実施すべきである。

アレルギー反応

臨床試験中に認められた，Humira に関連する重篤なアレルギー反応はまれであった。Humira に関連する重篤でないアレルギー反応は，臨床試験中にまれに認められた。Humira 投与後に発現したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アナフィラキシー反応若しくは他の重篤なアレルギー反応が生じた場合，Humira の投与は直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

免疫低下

Humira を投与された関節リウマチ患者 64 例における試験で，遅発性過敏症の抑制，免疫グロブリン濃度の低下，エフェクターT 細胞と B 細胞及び NK 細胞，単球 / マクロファージ，好中球の変化を示す徴候は認められなかった。

悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患

TNF 拮抗薬の比較対照試験において，対照群の患者に比べ，TNF 拮抗薬を投与した患者において多くのリンパ腫を含む悪性腫瘍が認められているが，発現はまれであった。市販後において，TNF 拮抗薬による治療を行った患者で白血病が報告されている。長期にわたる活動性の高い炎症性疾患のある関節リウマチ患者では，リンパ腫及び白血病のリスクは増加し，炎症性疾患はリスク予測を複雑にしている。現在の知見では，TNF 拮抗薬で治療している患者において，リンパ腫，白血病及び他の悪性腫瘍を発症するリスクの可能性を除くことはできない。

市販後では，アダリムマブを含む TNF 拮抗薬による治療を行った小児及び 22 歳以下の若年成人の患者（治療開始は 18 歳以下）において，悪性腫瘍が報告され，致死的な例も報告されている。報告の約半数はリンパ腫だった。その他の報告は，さまざまな異なる悪性腫瘍で，免疫抑

制と関連しているまれにみられる悪性腫瘍が含まれていた。TNF 拮抗薬による治療を行った小児及び若年成人の悪性腫瘍発症のリスクを除くことはできない。

市販後において，アダリムマブ投与でまれに肝脾 T 細胞リンパ腫が報告されている。この T 細胞リンパ腫は，侵襲性疾患の経過をたどり，通常死に至る。Humira 投与における肝脾 T 細胞リンパ腫には，炎症性腸疾患に対するアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンとの併用療法を行っていた若年成人患者で発生したものもある。アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンと Humira との併用における潜在的リスクは慎重に考慮されるべきである。Humira による肝脾 T 細胞リンパ腫発生のリスクは除くことはできない（4.8 参照）。

悪性腫瘍の既往患者又は悪性腫瘍を発生した後も Humira による治療を継続している患者を含んだ試験を行っていない。従って，これらの患者に対し Humira による治療を検討する場合は注意すること（4.8 参照）。

全ての患者及び継続して免疫抑制の治療歴のある患者若しくは PUVA 治療歴のある乾癬患者は，Humira 投与前と投与中に非黒色皮膚癌の検査を受けること。アダリムマブを含む TNF 拮抗薬の治療患者で，メラノーマ及びメルケル細胞癌が報告されている（4.8 参照）。

他の TNF 拮抗薬（インフリキシマブ）の使用を評価する探索的臨床試験では，中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において，対照群に比べインフリキシマブ投与群で多くの悪性腫瘍（主に肺，頭頸部）が報告されている。全ての患者は高度の喫煙者であった。そのため，高度の喫煙のために悪性腫瘍のリスクが増加した患者だけでなく，COPD 患者で TNF 拮抗薬を投与している場合においても十分注意すること。

現在のデータでは，アダリムマブ治療が異形成や大腸癌を発症するリスクに影響を与えるかどうかは知られていない。異形成や大腸癌を発症するリスクの高い潰瘍性大腸炎のすべての患者（例えば，長期にわたる潰瘍性大腸炎や原発性硬化性胆管炎の患者），又は異形成や大腸癌の既往歴のある潰瘍性大腸炎のすべての患者は，治療前及び疾患の経過中に定期的に異形成のスクリーニングを行うこと。この評価には，その地域の推奨のもとに大腸内視鏡検査及び生検を含めること。

血液学的反応

TNF 拮抗薬で再生不良性貧血を含む汎血球減少症がまれに報告されている。医学的に重要な血球減少症（血小板減少症，白血球減少症等）を含む血液系の有害事象は Humira においても報告されている。Humira 使用中に血液疾患を示唆する徴候及び症状（持続性発熱，あざ，出血，蒼白等）が現れたら，直ちに医師の診察を求めること。重要な血液異常が認められた患者は Humira による治療の中止を検討すること。

ワクチン接種

標準的な 23 株肺炎球菌ワクチン及び 3 種混合インフルエンザウイルスワクチンに対する，類似した抗体反応がアダリムマブ又はプラセボ投与の関節リウマチ成人患者 226 例に観察された。Humira 投与患者で生ワクチンによる二次感染に関するデータは得られていない。

可能であれば，多関節型若年性特発性関節炎の患者において，Humira による治療前に現行の予防接種のガイドラインに従った全ての予防接種を受けることを推奨する。

Humira 投与患者は生ワクチンを除くワクチンを同時に投与してもよい。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチンの投与は，母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後 5 ヵ月間は推奨できない。

うっ血性心不全

他の TNF 拮抗薬の臨床試験において，うっ血性心不全の悪化及びうっ血性心不全による死亡の増加が報告されている。うっ血性心不全の悪化は Humira で治療している患者においても，報告されている。軽度の心不全（NYHA クラス I/II）患者は，Humira は慎重に投与すること。Humira は中等症から重症の心不全には，禁忌である（4.3 参照）。うっ血性心不全を新たに発症した患者若しくは症状が悪化した患者は，Humira による治療は中止する。

自己免疫プロセス

Humira による治療で自己抗体を形成する可能性がある。Humira による長期間の治療が自己免疫疾患の発現に与える影響は不明である。もし Humira による治療後にループス様症候群を示唆する症状があらわれ，二重鎖の DNA に対する自己抗体陽性の場合，Humira の更なる治療は行うべきではない（4.8 参照）。

生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用

anakinra とエタネルセプトのような他の TNF 拮抗薬との併用の臨床試験において，重篤な感染症が認められ，エタネルセプト単独と比べて更なる臨床的効果はなかった。エタネルセプトと anakinra の併用療法で見られる有害事象の特性のため，類似した毒性は anakinra と他の TNF 拮抗薬の併用からも生じる可能性がある。そのため，アダリムマブと anakinra の併用はしないこと（4.5 参照）。

重篤感染症及び他の薬理学的相互作用の可能性を含む感染症のリスクが増大する可能性があるので，アダリムマブと他の生物学的 DMARDS（例えば，anakinra やアバタセプト）又は他の TNF 拮抗薬の併用は推奨されない（4.5 参照）。

手術

Humira による治療の患者では，外科手術の安全経験は限られている。外科手術が予定されている場合，アダリムマブの長い半減期を考慮すること。Humira 投与中に手術が必要な患者は，感染症を十分観察し，適切な処置を行うこと。Humira 投与中に関節形成術を行った患者の安全性情報については限られている。

小腸閉塞

クローン病治療に効果が得られない場合，外科的治療を必要とする固定型線維性狭窄の可能性がある。Humira が，狭窄の悪化や原因とならないことを示唆するデータはある。

高齢者

重篤な感染症の発現頻度は，Humira 投与の 65 歳以上の患者（3.7%）で，65 歳未満の患者（1.5%）よりも高かった。致死的な例も報告されている。高齢者の投与時には，感染症のリスクに特に注意が必要である。

小児

上記の"ワクチン接種"の項参照。

4.5 他剤との相互作用及び他の相互作用

関節リウマチ，多関節型若年性特発性関節炎及び関節症性乾癬の患者において，Humira 単独及び MTX との併用投与による試験が行われた。Humira は MTX と併用すると，単独投与に比べて，アダリムマブに対する抗体産生が低かった。MTX と併用しない Humira 投与では，抗体産生の増加，アダリムマブのクリアランスの上昇及び効果の減弱を引き起こした（5.1 参照）。

Humira と anakinra の併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

Humira とアバタセプトの併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

4.6 生殖能，妊娠及び授乳

妊娠及び出産の可能性のある女性，男性及び女性における避妊

妊娠及び出産の可能性のある女性は妊娠を防ぐために十分な避妊を行い，Humira の最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は続けることを強く推奨する。

妊娠

Humira に関して，妊婦への投与における臨床データは限られる。

サルによる発生毒性試験においては，母体に対する毒性，胎児毒性若しくは催奇形性は認められなかった。アダリムマブの出生後の毒性に関する非臨床試験データはない（5.3 参照）。

TNFα の阻害のために，妊娠中にアダリムマブ投与が新生児の免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中はアダリムマブを投与しないこと。

アダリムマブは，妊娠中にアダリムマブで治療を受けた女性から生まれた乳児の血清に，胎盤を通じて移行する可能性がある。従って，これらの乳児は感染症のリスクが高い可能性がある。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチンの投与は，母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後少なくとも 5 ヵ月間は推奨できない。

授乳

アダリムマブがヒト母乳中に分泌されるか，また，摂取後，全身に吸収されるかは不明である。

しかしながら，ヒト免疫グロブリンは母乳中に分泌されるため，Humira を最終投与して，少なくとも 5 ヵ月は授乳をしないこと。

生殖能

生殖能への影響に関する非臨床試験データはない。

4.7 運転及び機械操作能への影響

Humira は運転又は機械操作能に対して，わずかに影響を及ぼすことがある。Humira 投与後，めまい及び視覚障害が起こることがある（4.8 参照）。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

主な非盲検比較試験で，9,506 例を対象に Humira の評価を最大 60 ヵ月間以上行った。これらの試験では，短期又は長期の関節リウマチを有する患者，若年性特発性関節炎（多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）患者のほか，体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び AS の証拠となる X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎），関節症性乾癬，クローン病，

潰瘍性大腸炎，乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者を対象とした。主な比較試験では，コントロール期間中に 6,089 例が Humira の投与を受け，3,801 例がプラセボ又は実対照薬の投与を受けた。

二重盲検比較試験において有害事象のため投与を中止した症例の割合は，Humira 投与群で 5.9%，対照群では 5.4%であった。

最も多く報告された有害事象は，感染症（例えば，鼻咽頭炎，上気道感染，副鼻腔炎等），注射部位反応（紅斑，痒み，出血，痛みや腫脹），頭痛，筋骨格系の痛みである。

Humira について，重篤な有害事象が報告されている。Humira のような TNF 拮抗薬は，免疫系に影響を与えるため，それらの使用は感染症やがんに対する生体防御に影響を与える可能性がある。Humira の使用による致死的及び生命を脅かす感染症（敗血症，日和見感染症及び結核を含む），HBV の再燃と様々な悪性腫瘍（白血病，リンパ腫，HSTCL を含む）も報告されている。

重篤な血液学，神経学的及び自己免疫反応も報告されている。これらには，汎血球減少症，再生不良性貧血，中枢及び末梢脱髄性事象の希少な報告や，ループス，ループスに関連する疾患及びスティーブンス・ジョンソン症候群の報告が含まれている。

小児

小児患者における副作用

一般的に，小児患者の有害事象は成人患者における有害事象と頻度及び種類が類似していた。

副作用の一覧

以下の副作用の表は，臨床試験及び市販後調査に基づいたもので，器官別大分類と頻度別で表 3 に示す（very common：≥1/10，common：≥1/100-<1/10，uncommon：≥1/1000-<1/100，rare：≥1/10000-<1/1000，not known=利用可能なデータからは推定できない）。各頻度別に，副作用の重篤度の高い順に記載した。各適応症でみられる最も高い頻度についても含まれている。4.3，4.4 及び 4.8 で詳細な記載がある場合は，器官別大分類欄中にアスタリスクを付けた。

表 3.　　副作用

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症*	Very Common	気道感染(下気道及び上気道感染，肺炎，副鼻腔炎，咽頭炎，鼻咽頭炎及びヘルペスウイルス性の肺炎を含む)
	Common	全身性の感染症(敗血症，カンジダ症，インフルエンザを含む)，腸の感染症(胃腸炎ウイルスを含む)，皮膚及び軟部組織感染症(爪周囲炎，蜂巣炎，膿痂疹，壊疽性筋膜炎及び帯状疱疹を含む)，耳の感染症，口腔感染(単純ヘルペス，口腔ヘルペス，歯の感染を含む)，生殖管感染(外陰膣真菌感染症を含む)，尿路感染 (腎盂腎炎を含む)，真菌感染症，関節感染
	Uncommon	神経系感染(ウイルス性髄膜炎を含む)，日和見感染症及び結核(コクシジオイデス症，ヒストプラスマ症及びトリ型結核菌複合感染を含む)，細菌感染，眼の感染，憩室炎 [1)]
良性，悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)*	Common	黒色腫を除く皮膚癌(基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む)，良性新生物
	Uncommon	リンパ腫**，固形臓器新生物(乳癌，肺新生物及び甲状腺新生物を含む)，黒色腫**
	Rare	白血病 [1)]
	Not Known	肝脾 T 細胞リンパ腫 [1)] メルケル細胞癌(皮膚神経内分泌癌)[1)]
血液及びリンパ系障害*	Very common	白血球減少症(好中球減少症及び無顆粒球症を含む)，貧血
	Common	白血球増加症，血小板減少症
	Uncommon	特発性血小板減少性紫斑病
	Rare	汎血球減少症
免疫系障害*	Common	過敏症，アレルギー(季節性アレルギーを含む)
	Uncommon	サルコイドーシス [1)] 血管炎
	Rare	アナフィラキシー[1)]

器官別大分類	頻度	副作用
代謝及び栄養障害	Very common	脂質増加
	Common	低カリウム血症，尿酸増加，血中ナトリウム異常，低カルシウム血症，高血糖，低リン血症，脱水症
精神障害	Common	気分変動（鬱を含む），不安神経症，不眠症
神経系障害*	Very common	頭痛
	Common	異常感覚(感覚鈍麻を含む)，片頭痛，坐骨神経痛
	Uncommon	脳血管障害[1)]，振戦，神経障害
	Rare	多発性硬化症，脱髄疾患(例：視神経炎，ギラン・バレー症候群)[1)]
眼障害	Common	視力障害，結膜炎，眼瞼炎，眼部腫脹
	Uncommon	複視
耳及び迷路障害	Common	めまい
	Uncommon	難聴，耳鳴
心臓障害*	Common	頻脈
	Uncommon	心筋梗塞[1)]，不整脈，うっ血性心不全
	Rare	心不全
血管障害	Common	高血圧，顔面紅潮，血腫
	Uncommon	大動脈瘤，動脈閉塞，静脈血栓症
呼吸器，胸郭及び縦隔障害*	Common	ぜんそく，呼吸困難，咳
	Uncommon	肺塞栓症[1)]，間質性肺疾患，慢性閉塞性肺疾患，肺炎，胸水[1)]
	Rare	肺線維症[1)]
胃腸障害	Very common	腹痛，嘔気嘔吐
	Common	胃腸出血，消化不良，胃食道逆流症，乾燥症候群
	Uncommon	すい臓炎，嚥下障害，顔面浮腫
	Rare	腸穿孔[1)]

器官別大分類	頻度	副作用
肝胆道系障害*	Very common	肝酵素上昇
	Uncommon	胆嚢炎及び胆石症，肝脂肪変性，ビリルビン増加
	Rare	肝炎 B 型肝炎の再燃 [1)] 自己免疫性肝炎 [1)]
	Not known	肝不全 [1)]
皮膚及び皮下組織障害	Very common	発疹(剥脱性発疹を含む)
	Common	乾癬の悪化又は新たな発症(掌蹠膿疱性乾癬を含む)[1)]，蕁麻疹，あざ(紫斑を含む)，皮膚炎(湿疹を含む)，爪破傷，多汗症，脱毛症 [1)]，そう痒
	Uncommon	寝汗，瘢痕
	Rare	多形性紅斑 [1)]，スティーブンス・ジョンソン症候群 [1)]，血管性浮腫 [1)]，皮膚血管炎 [1)]
	Not Known	皮膚筋炎症状の悪化 [1)]
筋骨格系及び結合組織障害	Very common	筋骨格痛
	Common	筋攣縮(血中 CPK 上昇を含む)
	Uncommon	横紋筋融解症，全身性エリテマトーデス
	Rare	ループス様症候群 [1)]
腎及び尿路障害	Common	腎臓機能障害，血尿
	Uncommon	夜間頻尿
生殖系及び乳腺障害	Uncommon	勃起障害
全身障害及び投与局所様態*	Very common	注射部位反応(注射部位紅斑を含む)
	Common	胸痛，浮腫，発熱 [1)]
	Uncommon	炎症
臨床検査*	Common	凝固及び出血障害(APTT 延長を含む)，自己抗体陽性(抗二重鎖 DNA 抗体を含む)，血中乳酸脱水素酵素増加
障害，中毒 及び処置合併症	Common	治癒障害

器官別大分類	頻度	副作用

* 更なる情報は 4.3，4.4 及び 4.8 に記載。

** 非盲検継続試験を含む。

[1] 自発報告データを含む。

主な副作用の説明

注射部位反応

成人及び小児の主な比較試験において，Humira 投与患者の 12.9%に注射部位反応（紅斑，痒み，出血，痛み，腫脹）が生じ，プラセボ又は対照薬投与患者では 7.2%であった。ほとんどの場合，注射部位反応は薬剤の中止を必要としなかった。

感染症

成人及び小児の主な比較試験において，感染症の発現頻度は，Humira 投与の患者で 1.51 件/人年，プラセボ若しくは対照薬投与患者で 1.46 件/人年であった。感染症は，主に鼻咽頭炎，上気道感染，静脈洞炎であった。多くの患者は，感染症回復後 Humira の投与を継続した。

重篤な感染症の発現頻度は，Humira 投与患者で 0.04 件/人年，プラセボ若しくは対照薬投与患者で 0.03 件/人年であった。

成人及び小児の比較対照試験及び非盲検試験において，重篤な感染症（まれに生じる致死的な感染症を含む）が報告され，結核（粟粒及び肺外結核を含む）及び侵襲性日和見感染症（播種性又は肺外ヒストプラスマ症，ブラストミセス症，コクシジオイデス症，ニューモシスティス，カンジダ症，アスペルギルス症，リステリア症等）が含まれる。結核が報告された多くは治療開始後 8 ヵ月以内に生じ，潜在性疾患の再燃と考えられる。

悪性腫瘍及びリンパ増殖症候群

若年性関節炎患者（若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）の臨床試験では，延べ 655.6 人/年の Humira 投与 249 例で悪性腫瘍が認められなかった。さらに，小児クローン病患者の臨床試験では，延べ 498.1 人年の Humira 投与 192 例で悪性腫瘍が認められなかった。小児慢性尋常性乾癬の臨床試験では，80.0 人年の Humira 投与 77 例で悪性腫瘍が認められなかった。

中等症から重症の活動性関節リウマチ，強直性脊椎炎，AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎，関節症性乾癬，乾癬，クローン病，潰瘍性大腸炎，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者における，Humira の主な臨床試験の比較試験期間，少なくとも 12 週間では，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍は，Humira 投与 5291 例中 6.8 件/1000 人年（95%信頼区間：4.4，10.5），対照患者 3444 例中 6.3 件/1000 人年（95%信頼区間：3.4，11.8）（治療期間中央値は Humira 治療で 4.0 ヵ月，対照薬治療で 3.8 ヵ月）観察された。非黒色腫皮膚癌の割合は

Humira 投与患者で 8.8 件/1000 人年（95%信頼区間：6.0，13.0）及び対照患者で 3.2 件/1000 人年（95%信頼区間：1.3，7.6）であった。これらの皮膚癌のうち，扁平上皮癌の割合は，Humira 投与患者で 2.7 件/1000 人年（95%信頼区間：1.4，5.4），対照患者で 0.6 件/1000 人年（95%信頼区間：0.1，4.5）を示した。リンパ腫の割合は，Humira 投与患者で 0.7 件/1000 人年（95%信頼区間：0.2，2.7），対照患者で 0.6 件/1000 人年（95%信頼区間：0.1，4.5）であった。

これらの比較試験及び非盲検継続試験（中央値：約 3.3 年）6427 例の患者で 26439 人年以上の治療では，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍の観察される割合は約 8.5 件/1000 人年。非黒色腫皮膚癌は約 9.6 件/1000 人年，リンパ腫は 1.3 件/1000 人年だった。

2003 年 1 月から 2010 年 12 月までの市販後では，主に関節リウマチ患者で悪性腫瘍の報告割合は約 2.7 件/1000 人年。非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫の報告割合は，各々約 0.2 件/1000 人年及び 0.3 件/1000 人年であった（4.4 参照）。

アダリムマブ投与で肝脾 T 細胞リンパ腫が，市販後においてまれに報告された（4.4 参照）。

自己抗体

関節リウマチ患者は，試験 I-V において，複数時点で自己抗体に関する血清検査を行った。これらの試験において，投与開始前に ANA 陰性であった 11.9%の Humira 投与患者，8.1%のプラセボ及び対照薬投与患者は，24 週時に陽性が報告された。全ての関節リウマチ及び関節症性乾癬の Humira による治療患者 3441 例のうち 2 例は，ループス様症候群の新たな発現を示唆する臨床症状があらわれた。その患者は，治療の中止後改善した。ループス腎炎又は中枢神経系の症状が発現した患者はいなかった。

肝胆道系事象

コントロール期間 4-104 週間での関節リウマチ及び関節症性乾癬患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 3.7%，対照群では 1.6%であった。

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者及び 6-17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 6.1%，対照群では 1.3%であった。ALT 上昇の多くは，MTX との併用時に発現したものであった。2-4 歳未満の多関節型若年性特発性関節炎患者の第 3 相試験では，ALT 上昇≥3x ULN は認められなかった。

コントロール期間 4–52 週間でのクローン病及び潰瘍性大腸炎患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 0.9%，対照群では 0.9%であった。

体重に基づく用量で最大 52 週間の導入療法を行った後，体重に基づく 2 用量群で維持療法を行った場合の Humira の有効性及び安全性を評価した，小児クローン病患者の第 3 相試験において，ALT 上昇≥3x ULN は 2.6%（5/192）で認められた。そのうち，4 例はベースライン時に免疫抑制剤を併用していた。

コントロール期間 12–24 週間での尋常性乾癬の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 1.8%，対照群では 1.8%であった。

小児尋常性乾癬患者の第 3 相試験では，ALT 上昇≥3x ULN は認められなかった。

コントロール期間 12–16 週間での化膿性汗腺炎患者を対象とした Humira の対照試験（0 週時の初回投与 160mg，2 週時に 80mg，4 週時から毎週 40mg）において，Humira 投与患者 0.3%と対照患者 0.6%で 3×ULN 以上の ALT 値上昇が生じた。

全ての適応の試験において，ALT が上昇した患者は症状を示さず，多くの場合，上昇は一過性であり，治療継続中に消失したが，市販後において，アダリムマブ投与患者における肝不全及び自己免疫性肝炎を含む肝炎のような肝不全に先立って起こる可能性のある重症度の低い肝障害が報告されている。

アザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用

成人のクローン病の試験において，Humira の単独投与に比べ，Humira とアザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用投与では，悪性及び重篤な感染症関連の有害事象の発生率が高かった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に認められた副作用の疑いを報告することが重要である。この報告により，医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者が副作用の疑いを認めた場合は，付録 V に記載した各国の副作用報告システムにより報告することが求められている。

4.9 過量投与

臨床試験では，用量制限毒性は認められていない。評価された最高用量は 10 mg/kg 静注の反復投与で，推奨用量の約 15 倍である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法の群：選択的免疫抑制薬。腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）阻害剤。ATC コード：L04AB04

作用機序

アダリムマブは特異的に TNF に結合し，細胞表面の TNF 受容体（p55 及び p75）との相互作用の阻害により TNF の生物学的機能を中和する。

アダリムマブは，白血球遊走の原因となる接着分子の発現量の変化も含め（ELAM-1，VCAM-1 及び ICAM-1，IC_{50} 値：0.1-0.2 nM），TNF によって誘発又は調節される生物学的反応を調整する。

薬力学的効果

Humira による治療後に，炎症の急性期反応物質（C 反応性たん白質（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR））及び血清サイトカイン（IL-6）の濃度が関節リウマチ患者におけるベースラインに比べて急速に低下することが明らかになった。Humira の投与後，軟骨破壊に関与する組織の再構築を引き起こすマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP-1 及び MMP-3）の血清中濃度も低下した。Humira により治療された患者は，慢性炎症の血液学的徴候がほぼ改善された。

Humira による治療後に，多関節型若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎患者において，CRP 値の急速な減少が認められた。クローン病患者において，TNFα 発現の有意な減少を含む結腸の炎症マーカーの発現細胞数の減少が認められた。腸粘膜の内視鏡検査において，アダリムマブ投与患者で粘膜治癒が認められた。

臨床の有効性及び安全性

若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎（pJIA）

さまざまな発症型（リウマチ因子陰性，又は陽性の多関節炎及び進展性少関節炎が最も多い）の活動性多関節型若年性特発性関節炎を有する小児を対象とした 2 試験（pJIA I 及び II）で，Humira の安全性及び有効性を評価した。

pJIA I

多関節型若年性特発性関節炎 171 症例（4-17 歳）を対象とした，多施設無作為二重盲検並行群間比較試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。非盲検相（OL LI）では，MTX 投与及び MTX 非投与の 2 群に層別した。MTX 非投与群は，MTX の投与経験のない患者又は本

試験開始前少なくとも 2 週間前に MTX の投与を中止した患者であった。NSAIDs の一定量及び / 又はプレドニゾン（0.2 mg/kg/day 以下又は最大用量 10 mg/day）の投与は継続した。OL LI 相において，全患者は，Humira 24 mg/m^2，最大 40 mg まで 16 週間の隔週投与を行った。OL LI 相における患者分布は，年齢及び投与の最小用量，中央値，最大用量別に表 4 に示す。

表 4.　　OL LI 相におけるアダリムマブ投与量及び年齢における患者の分布

年齢層	ベースラインにおける患者数 n (%)	最小用量，中央値，最大用量
4–7 歳	31 (18.1)	10 mg，20 mg，25 mg
8–12 歳	71 (41.5)	20 mg，25 mg，40 mg
13–17 歳	69 (40.4)	25 mg，40 mg，40 mg

16 週時に ACR pedi 30 に達した患者は，二重盲検（DB）相に割付けられ，Humira 24 mg/m^2，最大 40 mg 又はプラセボを隔週投与により更に 32 週間又は再燃まで継続する。再燃の基準は，ACR pedi コアセットの 6 項目中 3 項目以上で 30%以上の悪化，活動性関節数が 2 以上，30%以上の改善が 6 項目中 1 項目以下とする。32 週又は再燃以降は，非盲検下の継続期に登録可能とした。

表 5.　　JIA 試験における ACR pedi 30 反応

Stratum	MTX 投与		MTX 非投与	
Phase				
OL LI 16 weeks				
ACR pedi 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
有効性転帰				
二重盲検 32 週	Humira/MTX (N = 38)	プラセボ/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	プラセボ (N = 28)
32 週終了時の再燃[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
再燃の中央値	> 32 weeks	20 weeks	> 32 weeks	14 weeks

[a] 48 週の ACR pedi 30/50/70 反応は，プラセボ投与に比べ有意差を示した。
[b] p = 0.015
[c] p = 0.031

16 週目に効果が認められた患者（n = 144）のうち，試験をとおして Humira を投与した患者においては，OLE 相の 6 年間，ACR pedi 30/50/70/90 反応を維持した。4-12 歳及び 13-17 歳の 11 例及び 8 例の計 19 例で，6 年間又は長期の治療が行われた。

全般的効果は，概ね良く，Humira と MTX の併用では，Humira 単独投与に比べ，抗体を発現した患者が少なかった。この結果から，Humira は MTX との併用及び MTX 投与が適切でない患者に単独投与することが推奨される（4.2 参照）。

pJIA II

中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎を有する小児 32 例（2-4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満）を対象とした多施設非盲検試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。体表面積（BSA）あたり 24 mg/m^2 の Humira の皮下注射による隔週投与を 24 週間以上行い，最大単独用量は 20 mg とした。試験期間中，多くの被験者は MTX を併用しており，副腎皮質ステロイド又は NSAID の使用の報告は少なかった。

観察されたデータアプローチを用いた，12 週目及び 24 週目の PaedACR30 反応は，それぞれ 93.5%及び 90.0%であった。12 週目及び 24 週目に PaedACR50/70/90 であった被験者の割合は，それぞれ 90.3%/61.3%/38.7%及び 83.3%/73.3%/36.7%であった。24 週目に反応が認められた（PaedACR30）患者（30 例中 27 例）のうち，この期間を通して Humira を投与した患者においては，OLE 相の最大 60 週間，PaedACR30 反応が維持された。全体として，20 例が 60 週間以上の投与を受けた。

腱付着部炎関連関節炎

中等度の腱付着部炎関連関節炎を有する小児患者 46 例（6-17 歳）を対象とした多施設無作為二重盲検試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。体表面積（BSA）あたり 24 mg/m2 投与群とプラセボ群のいずれかに患者を無作為に割り付け，隔週で 12 週間の投与を行った。二重盲検期間の後に非盲検期間を設け，非盲検期間ではさらに 192 週間，体表面積あたり 24 mg/m^2 の Humira を皮下注射により隔週投与した（最大用量 40 mg まで）。主要評価項目は，関節炎を伴う活動性関節（変形によらない腫脹，あるいは可動制限＋疼痛及び／又は圧痛のある関節）のベースライン時の数から 12 週目までの変化率で，同試験におけるプラセボ群の平均変化率が-11.6%（変化率中央値：-50.0%）であったのに対し，Humira 群では-62.6%（変化率中央値：-88.9%）であった。関節炎を伴う活動性関節数にみられたこの改善は，非盲検期間中，試験 52 週目まで維持された。統計学的には有意ではなかったものの，大半の患者が，腱付着部炎の部位数，圧痛関節数（TJC），腫脹関節数（SJC），PaedACR50 反応及び PaedACR70 反応などの副次的評価項目に臨床的な改善を示した。

成人の関節リウマチ

Humira は関節リウマチの全臨床試験において，3000 例以上で評価された。Humira の有効性及び安全性は，無作為化二重盲検による 5 試験で評価された。患者は最大 120 ヵ月間治療を行った。

RA 試験 I では，18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 271 例で評価された。その患者は少なくとも 1 種類の DMARDs による治療が無効で，MTX 12.5-25 mg （MTX 不耐容の場合 10 mg） / 週投与で効果が不十分であり，その MTX の用量は 10-25 mg 週 1 回投与で継続された。20，40，80 mg の Humira 又はプラセボを 24 週間にわたり隔週投与した。

RA 試験 II では，少なくとも 1 種類の DMARDs の治療が無効の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 544 例について評価した。20 又は 40 mg の Humira を 26 週間にわたり隔週（プラセボを交互に投与）又は週 1 回，皮下投与した。同じ期間，プラセボも週 1 回投与された。他の DMARDs の投与は認めていなかった。

RA 試験 III では，MTX 12.5-25 mg で効果が十分でない又は MTX 10 mg 週 1 回投与に不耐容の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 619 例について評価した。本試験は 3 群で行った。52 週間プラセボを週 1 回投与する群，Humira 20 mg 週 1 回投与する群及び Humira 40 mg 隔週（プラセボを交互に投与）投与する群。最初の 52 週間が完了した後，非盲検継続相に登録した 457 例について，Humira/MTX 40 mg を隔週で最大 10 年間投与した。

RA 試験 IV では，18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 636 例について，主に安全性を評価した。患者は DMARDs による治療歴がないこと又は最低 28 日間一定量投与された既存のリウマチ治療薬の投与を続けることが許容された。治療として MTX，レフルノミド，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン，金製剤が含まれる。患者は，Humira 40 mg 又はプラセボの 24 週間の隔週投与に無作為に割り付けられた。

RA 試験 V では MTX による治療歴のない患者で，中等症から重症の早期関節リウマチの成人患者 799 例を評価した（平均罹患期間は 9 ヵ月未満）。この試験は，104 週間における関節リウマチの徴候や症状の緩和及び関節損傷の進展について，Humira 40 mg 隔週投与と MTX の併用投与，Humira 40 mg 単独の隔週投与，MTX 単独投与の有効性を評価した。

RA 試験 I，II，III における主要評価項目及び RA 試験 IV における副次的評価項目は 24 週時又は 26 週時における ACR 20 に達した患者の割合とした。RA 試験 V の主要評価項目は 52 週時の ACR 50 に達した患者の割合とした。RA 試験 III 及び V は，52 週時の，疾患の進展抑制（X 線検査結果より）の主要評価項目を追加した。RA 試験 III は QOL の変化も主要評価項目として設定した。

ACR 反応

ACR 20/50/70 に達した Humira 治療の患者の割合は RA 試験 I，II，III で一致した。40 mg 隔週投与の結果を表 6 にまとめた。

表 6.　　プラセボ対照試験における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	RA 試験 I[a]**		RA 試験 II[a]**		RA 試験 III[a]**	
	プラセボ /MTX[c] n = 60	Humira[b] /MTX[c] n = 63	プラセボ n = 110	Humira[b] n = 113	プラセボ /MTX[c] n = 200	Humira[b] /MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 ヵ月	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 ヵ月	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 ヵ月	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 ヵ月	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 ヵ月	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 ヵ月	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] RA 試験 I の 24 週時，RA 試験 II の 26 週時，RA 試験 III の 24 週時と 52 週時

[b] 40 mg Humira 隔週投与

[c] MTX = メトトレキサート

** $p < 0.01$，Humira vs. プラセボ

RA 試験 I-IV において，ACR 反応基準の全ての評価項目（圧痛及び腫脹関節数，医師及び患者による疾患活動性及び痛みの評価，機能障害指数（HAQ），及び CRP（mg/dL））は，プラセボに比べ 24 週又は 26 週時に改善した。RA 試験 III では，これらの改善が 52 週まで持続した。

RA 試験 III の長期非盲検試験において，最大 10 年間追跡した時，多くの ACR 反応患者は反応が持続した。Humira 40 mg の隔週投与に割り付けられた 207 例中 5 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 114 例だった。そのうち，ACR 20 に達した患者は 86 例（75.4%）；ACR 50 に達した患者は 72 例（63.2%）；ACR 70 に達した患者は 41 例（36%）だった。207 例中 10 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 81 例だった。そのうち，ACR 20 に達した患者は 64 例（79.0%）；ACR 50 に達した患者は 56 例（69.1%）；ACR 70 に達した患者は 43 例（53.1%）だった。

RA 試験 IV において，Humira 投与及び標準的な治療を行った患者の ACR 20 は，プラセボ投与及び標準的な治療した患者よりも統計学的に有意に良好な結果であった（$p < 0.001$）。

RA 試験 I-IV において，Humira で治療した患者は，プラセボ投与に比べ，最初の投与後早ければ 1 週から 2 週間と，統計学的に有意に ACR 20 及び 50 に達するのが早かった。

MTX による治療歴のない早期関節リウマチの患者における RA 試験 V では，52 週時において，Humira と MTX 併用投与は，MTX 単独及び Humira 単独よりも ACR 反応が高く，有意に優れており，104 週まで持続した（表 7）。

表 7.　　RA 試験 V における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p 値 [a]	p 値 [b]	p 値 [c]
ACR 20						
52 週目	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
104 週目	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
52 週目	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
104 週目	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
52 週目	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
104 週目	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

[a] p 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[b] p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[c] p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

52 週時に，Humira/MTX 併用の患者 42.9%が寛解（DAS28 < 2.6）に達したのに対し，MTX 単独投与患者では 20.6%，Humira 単独投与患者では 23.4%であった。新たに中等症から重症の関節リウマチ患者と診断された患者における病態の軽減については，Humira/MTX 併用は MTX 単独（p < 0.001）及び Humira 単独（p < 0.001）に比べ臨床的にも，統計的にも優れていた。2 つの単独投与群の効果は，類似していた（p = 0.447）。

画像的評価

RA 試験 III において，Humira 投与の関節リウマチ患者の平均罹患期間は約 11 年であり，関節の構造的損傷は画像評価され，modified Total Sharp Score（TSS）及びそのコンポーネント，骨びらんスコア，関節裂隙狭小化スコアにおける変化量として表した。

6 ヵ月目及び 12 ヵ月目において，Humira/MTX 投与患者は MTX 単独投与患者に比べ，画像において進展抑制が有意に認められた（表 8 参照）。

RA 試験 III の非盲検継続試験において，関節の構造的損傷の進展の遅延が 8-10 年にわたり持続したことが示された。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 81 例が 8 年後に X 線画像で評価された。そのうち，48 例において，mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 79 例

が 10 年後に X 線画像で評価された。そのうち，40 例において，mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。

表 8. RA 試験 III における 12 ヵ月にわたる画像上の平均変化量

	プラセボ/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg 隔週	プラセボ/MTX-Humira/MTX (95%信頼区間[b])	p 値
Total Sharp Score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001[c]
骨びらんスコア	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] メトトレキサート
[b] MTX 及び Humira の変化量の差についての 95%信頼区間
[c] 順位データに基づく比較
[d] Joint Space Narrowing

RA 試験 V において，関節の構造的損傷は画像で評価され，modified Total Sharp Score の変化量で示された（表 9）。

表 9. RA 試験 V における 52 週目の画像による平均変化量

	MTX n = 257 (95%信頼区間)	Humira n = 274 (95%信頼区間)	Humira/MTX n = 268 (95%信頼区間)	p 値[a]	p 値[b]	p 値[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
骨びらんスコア	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 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[b] p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[c] p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

52 週時及び 104 週時における，進展なしの患者の割合（modified Total Sharp Score ≤ 0.5 におけるベースラインからの変化量）については，Humira/MTX 併用（各々63.8%，61.2%）は，MTX 単独（各々37.4%，33.5%，p < 0.001）及び Humira 単独（各々 50.7%，p < 0.002 及び 44.5%，p < 0.001）と比べて高かった。

QOL 及び身体機能

4 比較試験において，健康に関連した QOL 及び身体機能は HAQ の障害指数を用いて評価した。これらは RA 試験 III のあらかじめ設定した 52 週時の主要評価項目であった。4 試験における

Humira の全用量/スケジュールは，プラセボと比べ，ベースラインから 6 ヵ月まで，HAQ スコアに，統計的有意な改善が認められ，RA 試験 III においては 52 週時に同様に認められた。全 4 試験における Humira の全用量 / スケジュールに関する Short Form Health Survey（SF-36）の結果は 40 mg 隔週投与での痛み及び活力の領域において統計学的に有意なスコアを示すだけでなく，Physical component summary（PCS）も統計的有意なスコアを示すことで，これらの知見を裏付けている。FACIT によって測定された倦怠感の統計的有意な減少は，評価された 3 試験全てにおいて認められた（RA 試験 I，III，IV）。

RA 試験 III において，身体機能の改善は非盲検期 520 週（120 ヵ月）にわたって持続した。QOL の改善は 156 週時（36 ヵ月）まで観察され，その期間中改善は継続した。

RA 試験 V において，52 週時における HAQ 機能障害指数及び SF-36 の Physical component summary は，MTX 単独及び Humira 単独と比較し Humira/MTX 併用はより改善し（$p < 0.001$），その効果は 104 週まで持続した。

小児尋常性乾癬

局所療法，日光療法又は光線療法でも十分に治療コントロールがされていない，4 歳以上の重度の小児慢性尋常性乾癬患者（PGA ≥ 4，若しくは体表面積で 20%を超える病変部，又は体表面積で 10%を超え，且つ，非常に厚い病変部がある。若しくは PASI が 20%以上，又は PASI が 10%以上，且つ，臨床的に関連する顔面，生殖器，手足部への病変がある）114 例を対象とした無作為二重盲検試験において Humira の有効性が評価された。。

患者は Humira 0.8 mg/kg 隔週投与（最大 40 mg），0.4 mg/kg 隔週投与（最大 20 mg），又はメトトレキサート 0.1–0.4 mg/kg 週一回投与（最大 25 mg）された。16 週時に，Humira 0.8 mg/kg 隔週投与された多くの患者は，Humira 0.4 mg/kg 隔週投与若しくはメトトレキサート投与された患者に比べてより高い有効性の反応（例えば、PASI 75）がみられた。

表 10.　　小児尋常性乾癬 患者における 16 週での有効性結果

	MTXa N=37	Humira 0.8mg/kg 隔週投与 N=38
PASI 75b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Clear/minimalc	15 (40.5%)	23 (60.5%)
a MTX = メトトレキサート b P=0.027, Humira 0.8 mg/kg MTX との対比較 c P=0.083, Humira 0.8 mg/kg MTX との対比較		

PASI 75 及び PGA clear 若しくは minimal に達した患者では最大 36 週間の治療を中断して，疾患コントロールの欠損（少なくとも PGA で 2 段階の悪化）を観察した。その後患者は，16 週間 Humira 0.8 mg/kg 隔週投与で再投与が行われた。その間に観察された反応率は前の二重盲検期間と同様であった：PASI 75 の反応率は 78.9%（15 / 19 例）及び PGA clear 若しくは minimal は 52.6%（10 / 19 例）。

オープンラベル試験期間において，PASI 75 と PGA clear 若しくは minimal の反応は 52 週まで維持され，新たな安全性の所見は認められなかった。

成人尋常性乾癬

全身療法又は光線療法を必要とする，慢性の尋常性乾癬成人患者（体表面積（BSA）が 10%以上であり PASI（Psoriasis Area and Severity Index）が 12 以上若しくは 10 以上）に対して，無作為二重盲検試験により有効性及び安全性が評価された。Psoriasis 試験 I と II に参加した患者の 73%が過去に全身療法又は光線療法を受けていた。また，無作為二重盲検試験（Psoriasis 試験 III）における全身療法を必要とする，手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬成人患者における Humira の安全性と有効性に関する検討が行われた。

Psoriasis 試験 I（REVEAL）は 3 つの期間区分からなり，1212 例の患者において評価された。期間 A で，患者は，プラセボ投与，又は Humira 初回 80 mg 投与され，その後 1 週目から 40 mg 隔週投与を行った。治療開始 16 週時に最低 PASI 75 に達した症例（ベースラインと比較して少なくとも PASI スコアの 75%改善と定義）は期間 B に組入れられ，非盲検で Humira 40 mg 隔週投与された。33 週時まで PASI 75 以上が維持された症例，及び期間 A で実薬に割付けられた症例は期間 C で再割付けされ，更に 19 週間 Humira 40 mg 隔週投与若しくはプラセボ投与された。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は 18.9，医師総合評価（PGA）スコアは "中等度" 53%，"高度" 41%，"極めて高度" 6%であった。

Psoriasis 試験 II（CHAMPION）では，271 例の患者で Humira の有効性及び安全性をメトトレキサート及びプラセボと比較した。被験者は，16 週間各々プラセボ投与，MTX 初回投与 7.5 mg に続き，Week 12 まで増量（最大 25 mg）投与又は Humira 初回投与 80 mg に続き 1 週目から 40 mg 隔週投与を行った。16 週間以上の治療における Humira 及び MTX の比較したデータはない。Week 8 / Week 12 で PASI 50 以上に達成した MTX 投与患者では，更に増量は行わなかった。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は 19.7，PGA スコアは，"軽度" 1%未満，"中等度" 48%，"高度" 46%，"極めて高度" 6%であった。

全ての Ph 2 及び Ph 3 の Psoriasis 試験に参加した患者は，少なくとも追加で 108 週間 Humira を投与する長期非盲検試験に登録可能とした。

Psoriasis 試験 I と II で，主要な評価項目は Week 16 時にベースラインと比較して PASI 75 反応に達した患者の比率であった（表 11 と 12 を参照）。

表 11.　　Ps 試験 I（REVEAL）16 週での有効性結果

	プラセボ N = 398 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 814 n (%)
≥ PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA：なし/軽微	17 (4.3)	506 (62.2)[b]

[a] PASI 75 に達した患者の割合（施設間で調整した）
[b] $p < 0.001$，プラセボとの対比較

表 12.　　Ps 試験 II（CHAMPION）16 週での有効性結果

	プラセボ N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) [a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) [c, d]
PGA： なし/軽微	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) [a, b]

[a] $p < 0.001$ プラセボと対比較
[b] $p < 0.001$ MTX と対比較
[c] $p < 0.01$ プラセボと対比較
[d] $p < 0.05$ MTX と対比較

Psoriasis 試験 I にて，PASI 75 反応に達し，33 週時にてプラセボ群に移行した患者では，28%に，"効果欠如" がみられた。一方，Humira 投与を継続した場合は 5%であった（$p < 0.001$）。なお，効果欠如は 33 週時以降及び 52 週時以前にベースラインに比べ，PASI 50 未満かつ 33 週時で PASI スコアから最低 6 ポイント増加した場合と定義した。非盲検継続試験でプラセボ群に再割付け後，効果欠如した患者のうち，再投与後 12 週及び 24 週に各々38%（25/66 例）及び 55%（36/66 例）で PASI 75 反応に達した。

16 週及び 33 週で PASI 75 反応に達した 233 例は，52 週間の Psoriasis 試験 I 及び長期非盲検試験を継続した。非盲検試験の 108 週追加時点での（計 160 週），PASI 75 及び PGA のなし又は軽度の反応率は，74.7%及び 59.0%だった。有害事象又は効果不十分で脱落した患者又は増量患者でノンレスポンダーと見なされた患者の解析によると，108 週の追加非盲検試験後での（計 160 週），PASI 75 及び PGA のなし又は軽度の反応率は，69.6%及び 55.7%だった。

長期非盲検試験において，347 例のレスポンダーで離脱及び再治療評価を行った。離脱期間において，約 5 ヵ月の再発（PGA の "中等度" 又は悪化に減少）までの平均期間で乾癬の症状が経時的に再発した。離脱期間に回復した患者はいなかった。再治療期間に登録した患者の 76.5%（218/285 例）では，離脱期間の再発（離脱期間に再発及び再発しなかった患者は，69.1%（123/178 例）及び 88.8%（95/107 例））に関係なく，再治療の 16 週後に，PGA の "なし" 又は "軽度" の反応だった。同じような安全性プロファイルが，離脱前と再治療期間で見られた。

プラセボ群（試験 I と II）及び MTX 投与（試験 II）と比較した場合のベースラインから 16 週時での著明な改善は DLQI（Dermatology Life Quality Index）で示された。試験 I において，SF-36 の身体的及び精神的健康度の改善もプラセボ群に比べ顕著であった。

非盲検継続試験において，PASI が 50%未満であったため，40 mg 隔週投与から 40 mg 週 1 回投与に増量し，増量後 12 及び 24 週時に評価した患者では，92/349 例（26.4%）及び 132/349 例（37.8%）が PASI 75 反応に達した。

Psoriasis 試験 III（REACH）では，手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者 72 例を対象として，プラセボとの比較により Humira の有効性と安全性を評価した。被験者には Humira 80 mg の初回投与を行った後，Humira 40 mg 又はプラセボの隔週投与（初回投与の 1 週間後から開始）を 16 週間行った。Humira の投与を受けた患者では，16 週時に手足の PGA が "なし" 又は "ほとんどなし" に達した患者の割合が，プラセボ群の患者よりも統計学的に有意に高かった［それぞれ 30.6%対 4.3%（P = 0.014））］。

小児クローン病

Humira の体重別（< 40 kg 又は≥ 40 kg）の用量による導入及び維持療法の有効性及び安全性を評価する多施設無作為化二重盲検臨床試験が，小児クローン病活動性指標（PCDAI）スコア> 30 と定義される中等症から重症のクローン病（CD）の 6 歳から 17 歳までの小児患者 192 例において実施された。患者は CD に対する既存治療（副腎皮質ステロイド及び/又は免疫調節薬を含む）が不成功であった。また，過去にインフリキシマブで効果欠如又は不耐容であった可能性もある。

全ての患者はベースラインにおける体重に基づく用量で非盲検導入療法とした：40 kg 以上の患者に対しては初回 160 mg，2 週時 80 mg，40 kg 未満の患者に対しては初回 80 mg，2 週時 40 mg

4 週時に，患者はその時点での体重により表 13 に示した低用量又は通常用量の維持投与に 1：1 でランダム化された。

表 13.　　維持療法

体重	低用量	通常用量
< 40 kg	10 mg 隔週投与	20 mg 隔週投与
≥ 40 kg	20 mg 隔週投与	40 mg 隔週投与

有効性結果

試験の主要評価項目は，PCDAI スコア≤10 と定義される，26 週時での臨床的寛解とした。

臨床的寛解及び臨床反応（PCDAI スコアがベースラインから少なくとも 15 ポイント減少と定義）率を表 14 に示す。副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止率を表 15 に示す。

表 14.　　小児クローン病試験の PCDAI 臨床的寛解及び反応

	通常用量 40/20 mg 隔週投与 N = 93	低用量 20/10 mg 隔週投与 N = 95	P 値*
26 週目			
臨床的寛解	38.7%	28.4%	0.075
臨床反応	59.1%	48.4%	0.073
52 週目			
臨床的寛解	33.3%	23.2%	0.100
臨床反応	41.9%	28.4%	0.038

*通常用量と低用量を比較した p 値

表 15.　　小児クローン病試験の副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止及び Fistula 寛解

	通常用量 40/20 mg 隔週投与	低用量 20/10 mg 隔週投与	P 値 [1]
副腎皮質ステロイドの中止	N = 33	N = 38	
26 週目	84.8%	65.8%	0.066
52 週目	69.7%	60.5%	0.420
免疫調節薬の中止 [2]	N = 60	N = 57	
52 週目	30.0%	29.8%	0.983
Fistula 寛解 [3]	N = 15	N = 21	
26 週目	46.7%	38.1%	0.608
52 週目	40.0%	23.8%	0.303

[1] 通常用量と低用量を比較した p 値

[2] 患者が臨床反応基準を満たした場合は，治験担当医師の判断で 26 週時以降に免疫抑制剤療法を中止することができた。

[3] ベースライン後の連続した少なくとも 2 回の来院におけるベースライン時に開いていた全ての瘻孔の閉鎖と定義される。

ベースラインから 26-52 週にかけて，両群において BMI 及び身長発育速度の統計学的に有意な増加（改善）が見られた。

両群において，QOL パラメータのベースラインからの統計学的及び臨床的に有意な改善が見られた（IMPACT III を含む）。

小児 CD 試験からの患者 100 名（n=100）を引き続き対象として，非盲検長期継続試験を実施した。5 年間のアダリムマブ療法の後，試験に残っていた 50 名の患者の 74.0%（37/50）が引き続き臨床的寛解の状態を維持し，92.0%（46/50）が PCDAI の臨床反応を維持した。

成人クローン病

1500 例を超える中等症から重症の活動性クローン病（Crohn's Disease Activity Index（CDAI）220 以上 450 以下）患者を対象とした無作為二重盲検プラセボ対照試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド及び/又は免疫調節薬の併用継続投与は認められ，80%の患者が少なくともこれらのうち 1 種類の薬剤を継続投与した。

臨床的寛解の導入（CDAI 150 未満と定義）は，2 試験（CD 試験 I（CLASSIC I）及び II（GAIN））で評価された。CD 試験 I では，TNF 拮抗薬を投与されたことのない 299 例の患者は 4 つの群に無作為に割付けられた；0 週時と 2 週時でプラセボ投与した群，0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群，0 週時で 80 mg 及び 2 週時で 40 mg 投与した群及び 0

週時で 40 mg 及び 2 週時で 20 mg 投与した群。CD 試験 II では，インフリキシマブの効果欠如又は不耐容の患者 325 例を，0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群又は 0 週時と 2 週時でプラセボを投与する群に無作為に割付けた。最初に反応が認められなかった患者は，試験から除外されたため，その後評価されなかった。

臨床的寛解の維持は，CD 試験 III（CHARM）で評価された。CD 試験 III では，非盲検下で，854 例の患者に 0 週時に 80 mg 及び 2 週時で 40 mg が投与された。4 週時で，40 mg 隔週投与群，40 mg 週 1 回投与群又はプラセボ群に無作為に割付け，試験期間は 56 週間であった。4 週時で臨床効果が認められた患者（CDAI 70 以上減少）は層別し，4 週時で臨床効果のない患者と別に解析された。副腎皮質ステロイドの減量は 8 週時以後に許容した。

CD 試験 I 及び II 寛解導入と臨床効果を表 16 に示す。

表 16.　　臨床的寛解の導入及び臨床効果（患者の割合）

	CD 試験 I：インフリキシマブによる治療歴のない患者			CD 試験 II：インフリキシマブの投与経験のある患者	
	プラセボ N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	プラセボ N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
4 週目					
臨床的寛解	12%	24%	36%*	7%	21%*
臨床効果 (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

全ての p 値はプラセボとの対比較
* $p < 0.001$
** $p < 0.01$

8 週時までに 160/80 mg と 80/40 mg 投与群にて，同様の寛解率が認められ，有害事象は 160/80 mg 投与群にてより高い頻度で認められた。

CD 試験 III において，4 週時で 58%の患者（499/854 例）において臨床効果が認められ，主要な有効性の評価を行った。4 週時で臨床効果がみられた患者のうち，48%が以前に他の TNF 拮抗薬による治療を受けていた。寛解の維持及び臨床効果を表 17 に示す。臨床的寛解は，過去の TNF 拮抗薬投与に関わらず，比較的一定に維持された。

56 週時では，疾患関連の入院及び外科手術は，プラセボ群と比べアダリムマブ群で統計学的に有意な減少となった。

表 17.　　臨床的寛解の維持及び臨床効果（患者の割合）

	プラセボ	40 mg Humira 隔週投与	40 mg Humira 週 1 回投与
26 週目	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	17%	40%*	47%*
臨床効果 (CR-100)	27%	52%*	52%*
ステロイド離脱（90 日間以上）を伴う寛解[a]	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
56 週目	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	12%	36%*	41%*
臨床効果(CR-100)	17%	41%*	48%*
ステロイド離脱（90 日間以上）を伴う寛解[a]	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ プラセボとの対比較
** $p < 0.02$ プラセボとの対比較
[a] ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

4 週時で効果がみられなかった患者のうち，Humira 投与の 43%，プラセボ投与の 30%が 12 週時までに効果が認められた。これらの結果により，4 週時までに効果がみられない患者の中には，12 週時までの継続投与により効果が現れることもあることが示唆された。12 週を超えた継続治療では，更に顕著な効果は認められなかった（4.2 参照）。

CD 試験 I で 276 例中 117 例及び CD 試験 II 及び III で 777 例中 272 例は，引き続き非盲検下で少なくとも 3 年間アダリムマブの投与を行った。それぞれ 88 例及び 189 例で臨床的寛解を維持し，102 例及び 233 例で臨床的効果（CR-100）が維持された。

QOL

CD 試験 I と II にて，Humira 80/40 mg 投与群と 160/80 mg 投与群に無作為に割付けられた患者では，プラセボ群に比べ 4 週時で疾患特有の IBDQ 全スコアに統計学的に有意な改善が認められ，CD 試験 III において，アダリムマブ投与群はプラセボ群と比べ 26 週時と 56 週時でも改善が認められた。

免疫原性

抗アダリムマブ抗体の生成はクリアランスの増加及びアダリムマブの効果の減弱に関連する。抗アダリムマブ抗体の存在と有害事象の相互関係は明らかではない。

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者では，アダリムマブで治療された 15.8%（171 例中 27 例）において，抗アダリムマブ抗体が確認された。MTX を併用しない患者では，25.6%（86 例中 22 例），MTX にアダリムマブを追加した患者では 5.9%（85 例中 5 例）に認められた。

腱付着部炎関連関節炎患者では，アダリムマブで治療された 10.9%（46 例中 5 例）において，抗アダリムマブ抗体が確認された。MTX を併用しない患者では，13.6%（22 例中 3 例），MTX にアダリムマブを追加した患者では 8.3%（24 例中 2 例）に認められた。

RA 試験 I，II，III は 6 ヵ月から 12 ヵ月の間，複数時点において，抗アダリムマブ抗体の測定を行った。主要な試験において，抗アダリムマブ抗体はアダリムマブの治療患者の 5.5%（1053 例中 58 例）を示し，プラセボにおいては 0.5%（370 例中 2 例）であった。MTX を併用していない患者においては 12.4%，MTX に加えて投与した場合は 0.6%であった。

小児乾癬患者では，0.8 mg/kg アダリムマブ単独投与 38 例中 5 例（13%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

成人乾癬患者では，アダリムマブ単独投与 920 例中 77 例（8.4%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

中等度から重症の小児クローン病患者では，アダリムマブ投与 3.3%に抗アダリムマブ抗体が検出された。

免疫原性の評価は製品に特有のものであるため，抗体の割合を他の製品と比較するのは，適切でない。

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に，Humira 24 mg/m^2（最大用量 40 mg まで）隔週皮下投与した時の定常状態（測定は 20-48 週）での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は，アダリムマブ単独投与で 5.6 ± 5.6 μg/mL（102%CV），MTX との併用で 10.9 ± 5.2 μg/mL（47.7%CV）であった。

Humira 24 mg/m^2 を投与した，2-4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者における定常状態での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は，アダリムマブ単独投与で 6.0 ± 6.1 μg/mL（101%CV），MTX との併用で 7.9 ± 5.6 μg/mL（71.2%CV）であった。

6-17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者に，Humira 24 mg/m^2（最大用量 40 mg まで）を隔週皮下投与した時の定常状態（測定は 24 週）での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は，アダリムマブ単独投与で 8.8 ± 6.6 μg/mL，MTX との併用で 11.8 ± 4.3 μg/mL であった。

中等症から重症の小児クローン病患者において，非盲検のアダリムマブ導入用量は体重カットオフ 40 kg により，初回及び 2 週時に 160/80 mg 又は 80/40 mg であった。4 週時において，患者は体重により通常用量（隔週 40/20 mg）又は低用量（隔週 20/10 mg）の維持療法グループに 1:1 でランダム化された。4 週時の平均血清中アダリムマブトラフ濃度（± SD）は，≥ 40 kg（160/80 mg）の患者で 15.7 ± 6.6 μg/mL，< 40 kg（80/40 mg）の患者で 10.6 ± 6.1 μg/mL であった。

ランダム化療法を受けた患者において，52 週時の平均アダリムマブトラフ濃度（± SD）は，通常用量群で 9.5 ± 5.6 μg/mL，低用量群で 3.5 ± 2.2 μg/mL であった。平均トラフ濃度は 52 週間アダリムマブ隔週療法を受けた患者で維持された。用量を隔週から毎週投与に増量した患者においては，52 週時の平均血清中アダリムマブ濃度（± SD）は，15.3 ± 11.4 μg/mL（40/20 mg，毎週）及び 6.7 ± 3.5 μg/mL（20/10 mg，毎週）であった。

慢性尋常性乾癬の小児患者に Humira 0.8 mg/kg（最大用量は 40 mg/回）隔週皮下投与したときの定常状態における平均アダリムマブトラフ濃度（± SD）は，7.4 ± 5.8 μg/mL（79% CV）であった。

<u>成人</u>

アダリムマブ 40 mg を単回皮下投与したとき，アダリムマブの吸収及び分布は緩やかであり，血清中濃度は投与後約 5 日目に最高濃度に達した。40 mg の用量で単回皮下投与した 3 試験から推定したアダリムマブの絶対的生物学的利用率の平均値は 64%であった。0.25-10 mg/kg の用量範囲でアダリムマブを単回静脈内投与したとき，濃度は用量に比例していた。0.5 mg/kg（-40 mg）の用量で投与したときのクリアランスは 11-15 mL/hr，分布容積（V_{ss}）は 5-6 L の値を示し，最終相の半減期は平均で約 2 週間であった。関節リウマチ患者数例から採取した滑液中のアダリムマブ濃度は血清中濃度の 31-96%の範囲であった。

関節リウマチ成人患者に Humira 40 mg 隔週皮下投与したときの定常状態における平均トラフ濃度は，それぞれ約 5 μg/mL（MTX との併用なし）及び 8-9 μg/mL（MTX との併用）であった。20，40，80 mg の用量で隔週及び週 1 回皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は，用量にほぼ比例して上昇した。

成人乾癬患者に Humira 40 mg 隔週皮下投与したときの定常状態における平均アダリムマブトラフ濃度は，5 μg/mL であった。

排泄

1300 例を超える関節リウマチ患者のデータの母集団薬物動態解析から，体重の増加に伴いアダリムマブの見かけのクリアランスが高くなる傾向が認められた。体重補正後では，性別，年齢はアダリムマブのクリアランスにほとんど影響を及ぼさなかった。抗アダリムマブ抗体（AAA）が検出された患者では，遊離のアダリムマブ（AAA に結合していないアダリムマブ）血清中濃度は低い濃度を示した。肝臓，腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

肝臓，腎臓機能障害

Humira は肝臓，腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

5.3 非臨床安全性データ

単回投与毒性，反復投与毒性及び遺伝毒性の試験から，非臨床データにおいて，ヒトでの特別な有害性を懸念する結果は得られていない。

カニクイザルを用いて 0，30，100 mg/kg（9-17 匹/群）における，胚-胎児発生毒性及び周産期発生試験が実施され，アダリムマブは胎児に対して有害な影響を示さなかった。

アダリムマブの発がん性試験及び標準的な受胎能及び出生後の毒性試験については，アダリムマブがげっ歯類 TNF と十分な交差反応を示さないために適切な評価モデルが無いこと及びげっ歯類においてはアダリムマブの中和抗体が発現することから，いずれの試験も実施されていない。

6. 薬剤の特徴

6.1 添加物リスト

マンニトール
クエン酸一水和物
クエン酸ナトリウム
リン酸二水素ナトリウム二水和物
リン酸水素二ナトリウム二水和物
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
水酸化ナトリウム
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を行っていないため，この薬剤は他の薬剤と混ぜてはいけない。

6.3 有効期間

2 年

6.4 保存における注意

2-8°C（冷蔵）で保管すること。冷凍しないこと。遮光のためバイアルは外箱の中に保管すること。

6.5 容器の種類と内容

ゴム栓，アルミニウム crimps 及び flip-off seals を装着した，単回使用バイアル（type 1 ガラス）Humira 40 mg 注射溶液

各々を含む 2 箱で 1 包装：
1 バイアル（滅菌溶液 0.8 mL），空の滅菌注射用シリンジ 1 本，注射針 1 本，バイアル補助器具 1 個，アルコールパッド 2 枚

6.6 廃棄における注意

Humira 40 mg 注射溶液は保存剤を含まない。そのため，地域の規制に従い，未使用の製品及び廃棄物は廃棄すること。

7. 市販承認取得者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8. 承認番号

EU/1/03/256/001

9. 最初の承認日/承認の更新日

最初の承認日：2003 年 9 月 8 日

最新の更新日：2008 年 9 月 8 日

10. 文書の改訂日

{月/年}

本医薬品に関する詳細情報は，European Medicines Agency のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で入手可能である。

Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe（和文）

1. 製品名

Humira 40 mg 注射液プレフィルドシリンジ

2. 組成及び含量

0.8 mL の単回投与用プレフィルドシリンジ中に 40 mg のアダリムマブを含む。

アダリムマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現する，組換えヒトモノクローナル抗体。

添加物は，6.1 参照。

3. 剤型

注射用液
無色澄明な液剤

4. 臨床的特徴

4.1 適応症

関節リウマチ

MTX と Humira の併用において，

- MTX を含む DMARDs の効果が不十分な中等症から重症の活動性関節リウマチの成人患者に対する治療。
- MTX の治療歴のない重症の活動性及び進行性関節リウマチの成人患者に対する治療。

MTX 不耐容の場合，又は MTX 治療の継続が適切でない場合，Humira を単独投与する。

Humira は，MTX との併用において，X 線検査により測定される関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善がみられた。

若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎

MTX との併用において，1 剤以上の DMARDs の効果不十分な，活動性多関節型若年性特発性関節炎の 2 歳以上の患者に対する治療。MTX 不耐容の場合又は MTX の治療継続が適切でない

場合，Humira を単独投与する（単独投与の有効性は，5.1 参照）。2 歳未満の小児を対象とした試験は行われていない。

腱付着部炎関連関節炎

通常の治療法で効果不十分，又は不耐容である活動性腱付着部炎関連関節炎の 6 歳以上の患者に対する治療（5.1 参照）。

体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎(AS)

通常の治療法の効果が不十分な重症の活動性強直性脊椎炎の成人患者に対する治療。

AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎

Humira は，非ステロイド性抗炎症薬で十分な効果が得られなかった又は不耐容であった，AS の証拠となる X 線像は認められず，CRP の上昇及び/又は MRI により炎症の客観的兆候が認められる重症の体軸性脊椎関節炎の成人の治療に適応される。

関節症性乾癬

DMARDs の効果が不十分な，活動性及び進行性の関節症性乾癬の成人患者に対する治療。Humira 投与により，対称性多関節型（5.1 参照）の患者において X 線検査により末梢関節の構造的損傷の進展抑制及び身体機能の改善がみられた。

乾癬

全身療法の対象となる中等症から重症の慢性尋常性乾癬の成人患者に対する治療。

小児尋常性乾癬

局所療法及び光線療法で効果不十分，又は適切でない場合の重度の慢性尋常性乾癬を有する小児及び 4 歳以上の若年患者に対する治療。

化膿性汗腺炎

従来の全身療法では十分な効果が得られない中等症から重症の活動性化膿性汗腺炎の成人患者に対する治療。

クローン病

副腎皮質ステロイド / 免疫抑制剤による治療の効果が不十分又はこの治療に不耐容又は禁忌である重症の活動性クローン病患者に対する治療。

小児クローン病

一次栄養療法，副腎皮質ステロイド及び／若しくは免疫調節薬を含む通常の治療法で効果不十分，又はこれらの治療に不耐容又は禁忌である中等度から重症の活動性クローン病の小児患者（6歳以上）に対する治療。

潰瘍性大腸炎

副腎皮質ステロイド，6-メルカプトプリン又はアザチオプリンを含む通常の治療法で効果不十分，又はこの治療に不耐容又は禁忌である中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎の成人患者に対する治療。

ぶどう膜炎

副腎皮質ステロイドで効果不十分，副腎皮質ステロイドの減量を必要とする，又は副腎皮質ステロイドによる治療が不適切な非感染性中間部，後部及び汎ぶどう膜炎の成人患者に対する治療。

4.2 用法・用量

Humira による治療は，Humira 適応症の診断と治療に経験のある専門の医師の監視下で開始すること。眼科医は Humira の治療開始前に適切な専門医から助言を受けることが推奨される（4.4 参照）。Humira で治療する患者は特別な警告カードが与えられる。

注射技術についての適切なトレーニング後，適切であると医師が判断した患者については，必要に応じて医学的なフォローアップを行いながら Humira を自己投与できる。

Humira 投与中，併用療法（例えば，副腎皮質ステロイド / 免疫調節剤）を考慮すること。

用量

関節リウマチ

関節リウマチの成人患者に対する Humira の推奨用量は，アダリムマブ 40 mg の皮下注射による隔週投与。MTX は Humira の治療中も継続すること。

副腎皮質ステロイド，サリチル酸塩，NSAIDs 又は鎮痛剤は Humira による治療中も継続可能。MTX 以外の DMARDs との併用に関しては，4.4 及び 5.1 参照。

単独療法において，効果の減弱を経験した患者については，アダリムマブ 40 mg の週 1 回投与へ用量を増加することにより効果を得られる可能性がある。

上述の適応症に関しては，通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この期間に反応が得られなかった患者においては，治療の継続を再検討すべきである。

投与中断

例えば手術前又は重篤な感染症が発現した場合は，投与中断が必要なことがある。
70 日間以上の投与中断後，Humira の再投与により，投与中断前と同程度の臨床的効果及び同様の安全性プロファイルが得られた。

強直性脊椎炎，AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎及び関節症性乾癬

強直性脊椎炎，AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎及び関節症性乾癬の患者に対する Humira の推奨用量は，アダリムマブ 40 mg の隔週単回皮下注射である。

上述の適応症に関しては，通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この期間に反応が得られなかった患者においては，治療の継続を注意深く再検討すべきである。

乾癬

成人患者に対する推奨用量は，初回 80 mg，初回投与後 1 週時より 40 mg の皮下注射による隔週投与。

16 週間以内に効果が得られなかった患者においては，治療の継続を慎重に再検討すること。

16 週間以降，反応が不十分な患者でも投与頻度を 40mg 毎週投与に上げることにより効果が得られる可能性はある。投与頻度を上げても応答が不十分な患者に対しては，Humira 毎週投与の継続の効果とリスクを注意深く再検討すべきである（第 5.1 章を参照）。投与頻度を上げて十分な反応が達成される場合，その後 40mg 隔週投与に減少させることも可能である。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の成人患者に対する Humira の推奨投与レジメンは，初回（1 日目）に 160mg（1 日に 40mg を 4 回、又は 1 日に 40mg を 2 回連続 2 日間），2 週間後（15 日目）に 80mg（1 日に 40mg を 2 回投与）を投与し，その 2 週間後（29 日目）以降は 40mg 毎週投与を継続する，である。必要に応じて，Humira の治療中に抗生物質を継続投与することも可能である。患者には，Humira の治療中に毎日患部を消毒薬で洗浄すること。

12 週間の期間内に改善がみなれない患者に対しては，その期間を超える継続療法を注意深く再考慮する必要がある。

治療が中断された場合でも，Humira 40mg の毎週投与を再開することができる（第 5.1 章を参照）。

継続長期投与の効果とリスクは周期的に評価する必要がある（第 5.1 章を参照）。

クローン病

中等症から重症の活動性クローン病成人患者に対する導入用量は，0 週時で 80 mg 続いて 2 週時で 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，導入期間中に有害事象のリスクが高まることを考慮の上，0 週時で 160 mg（1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能），2 週時で 80 mg 投与が可能である。

導入療法後，推奨用量は隔週 40 mg 皮下投与。患者が Humira の投与を中止し，疾患の徴候や症状が再発した場合，Humira を再度投与できる。前回の投与から 8 週間以上経過後の再投与の報告はほとんどない。

維持療法期間中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。

効果が減弱した患者では，Humira の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。

4 週時までに効果が現れない患者は，12 週時まで維持療法の継続により，効果が得られる可能性がある。この時期まで効果が得られない患者に対する継続投与については，慎重に再検討すること。

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の潰瘍性大腸炎成人患者に対する導入用量は，0 週時で 160 mg（1 日 4 回投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与が可能）及び 2 週時で 80 mg 投与。導入療法後，推奨用量は隔週 40 mg 皮下投与。

維持療法期間中，標準的治療法ガイドラインに従い，副腎皮質ステロイドの投与量を徐々に減らすことができる。

効果が減弱した患者では，Humira の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。

通常，治療 2-8 週間以内に臨床的効果が得られることを示唆するデータはある。この時期に効果が得られない患者においては，治療を継続しないこと。

ぶどう膜炎

ぶどう膜炎成人患者への Humira の推奨用量は，初回 80 mg，その後，,初回投与の 1 週間後から 40 mg 隔週投与。Humira を単剤で使用して治療を開始する経験は限られている。Humira による治療は副腎皮質ステロイド及び/又は，その他の非生物学的免疫調節薬との併用で開始することができる。併用する副腎皮質ステロイドは，Humira 治療開始の 2 週間以降の臨床診療の結果をふまえて，，投与量の漸減を行う場合がある。

長期治療の継続のベネフィット及びリスクを年に一度，評価することが推奨される（5.1 参照）。

高齢者

用量の調整は必要とされてない。

腎及び肝機能障害

Humira はこれらの患者を対象にした試験を行っていない。推奨される用量はない。

小児

若年性特発性関節炎

多関節型若年性特発性関節炎（2-12 歳）

2-12 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に対する推奨用量は，体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 2-4 歳未満で 20 mg、4-12 歳で 40 mg。注射量は患者の身長及び体重に基づき選択される（表 1）。40 mg 全量以下の投与が必要な小児患者には，40 mg/0.8ml 小児用バイアルを使用できる。

表 1.　多関節型若年性特発性関節炎患者及び腱付着部炎関連関節炎患者の身長及び体重による Humira の投与量(mL)

身長	体重 (kg)												
(cm)	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

* 最大単独投与量は 40 mg (0.8 mL)

多関節型若年性特発性関節炎（13 歳以上）

13 歳以上の患者では，体表面積にかかわらずアダリムマブ 40 mg を隔週投与する。

通常，治療 12 週間以内に臨床的効果が得られる。この時期まで効果が得られない患者においては，治療の継続を慎重に再検討すること。

本適応症について，2 歳未満の患者に対する Humira の使用経験はない。

腱付着部炎関連関節炎

6 歳以上の腱付着部炎関連関節炎患者に対する推奨用量は，体表面積あたり 24 mg/m^2 の皮下注射による隔週投与。アダリムマブ最大単独用量は 40 mg。注射量は患者の身長及び体重に基づき選択される（表 1）。

Humira は 6 歳未満の腱付着部炎関連関節炎患者を対象にした試験を行っていない。

小児尋常性乾癬

推奨用量として，最初の 2 回を 0.8 mg/kg（最大用量は 40 mg/回）週 1 回皮下投与後する。その後は，隔週投与を行う。16 週以内に効果が得られない患者に対する継続投与については慎重に検討すること。

Humira の再治療が検討された場合は，用量および治療期間に関する上記ガイダンスに従うこと。

Humira の尋常性乾癬の小児患者における安全性を 13 ヵ月間評価した。

本適応症について，4 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

注射量は患者の体重に基づき選択される（表 2）。

表 2.　　小児乾癬患者の体重に基づく Humira の投与量(mL)

体重 (kg)	小児尋常性乾癬の投与量
13–16	0.2 mL (10 mg)
17–22	0.3 mL (15 mg)
23–28	0.4 mL (20 mg)
29–34	0.5 mL (25 mg)
35–40	0.6 mL (30 mg)
41–46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

小児クローン病

小児クローン病患者<40 kg：

中等度から重症の小児クローン病患者に対する推奨導入用量は，0 週時で 40 mg，続いて 2 週時で 20 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，より高い導入用量により有害事象のリスクが高まる可能性があることを考慮の上，0 週時で 80 mg（1 日 2 回に分けて投与），2 週時で 40 mg 投与が可能である。

導入療法後，推奨用量は隔週 20 mg 皮下投与。十分な効果が得られない患者では，Humira の投与頻度を 20 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。

小児クローン病患者≥40 kg：

中等度から重症のクローン病小児患者に対する推奨導入用量は，0 週時で 80 mg，続いて 2 週時で 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，より高い導入用量により有害事象のリスク

が高まる可能性があることを考慮の上，0 週時で 160 mg（1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与），2 週時で 80 mg 投与が可能である。

導入療法後，推奨用量は 40 mg 隔週皮下投与。十分な効果が得られない患者では，Humira の投与頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加することにより，効果を得られる可能性がある。

12 週時までに効果が現れない患者に対する継続投与については，慎重に検討すること。

本適応症について，6 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

小児化膿性汗腺炎

12-17 歳の小児における Humira の安全性と有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータは得られていない。本適応症について，12 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

小児潰瘍性大腸炎

4-17 歳の小児における Humira の安全性と有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータは得られていない。本適応症について，4 歳未満の小児に対する Humira の使用経験はない。

関節症性乾癬及び強直性脊椎炎を含む体軸性脊椎関節炎

本適応症（強直性脊椎炎及び関節症性乾癬）について，小児に対する Humira の使用経験はない。

小児ぶどう膜炎

4-17 歳の小児における Humira の安全性と有効性は未だ確立されていない。利用可能なデータは得られていない。

用法

Humira は皮下投与する。使用上の注意の詳細は添付文書に記載する。

全量 40 mg 未満を投与する必要のある患者には，40 mg 小児用バイアルを使用することができる。

4.3 禁忌

主成分若しくは 6.1 に記載されている添加物のいずれかに過敏症がある患者

活動性結核若しくは，敗血症等その他の重篤な感染症及び日和見感染症の患者（4.4 参照）

中等症から重症の心不全患者（NYHA クラス III/IV）（4.4 参照）

4.4 特別な警告と使用上の注意

生物学的医薬品のトレーサビリティを向上させるため，投与した薬剤の商標名及びロット番号を明確に記録すること。

感染症

TNF 拮抗薬を投与している患者において重篤な感染症により感染しやすくなる。肺機能障害は感染症の発症リスクを増加する可能性がある。Humira による治療前，治療中及び治療後に，結核を含む感染症について注意深く観察すること。アダリムマブの体内からの消失には，最高 4 ヵ月かかる可能性があるため，観察はこの期間中続けること。

感染症が抑えられるまで慢性若しくは局所的な感染症を含む活動性の感染症の患者に対して Humira による治療は開始しないこと。結核に曝露された患者及び結核又はヒストプラスマ症，コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの流行性の真菌症の危険性の高い地域へ旅行したことのある患者については，Humira による治療のリスク / ベネフィットを治療開始前に検討すること（日和見感染症参照）。

Humira による治療中に新たな感染症が発現した患者に対して，注意深く観察し，診断的評価を行うこと。新たな重篤な感染症又は敗血症が生じた患者は，Humira の投与を中止し，感染症が抑えられるまで適切な抗菌薬又は抗真菌薬治療を行うこと。再発性感染症の既往がある又は感染症に罹りやすくなる可能性のある基礎疾患を有する患者，免疫抑制剤併用の場合は，Humira の使用を検討する際に医師は注意すること。

重篤な感染症：

Humira を投与している患者において，敗血症，細菌，マイコバクテリア，侵襲性真菌，寄生虫，ウイルスによる感染症又はリステリア症，レジオネラ症及びニューモシスティスなどの他の日和見感染症を含む重篤な感染症が報告されている。

臨床試験でみられた他の重篤な感染症は，肺炎，腎盂腎炎，敗血症性関節炎及び敗血症。入院又は致死的な感染症が報告されている。

結核：

Humira による治療を行っている患者において結核の報告がある。これらの報告の多くは，播種性などの肺外結核であった。

Humira による治療の開始前に，全ての患者は活動性若しくは非活動性（潜在性）の結核感染か評価する。この評価には，詳細な治療歴，結核の既往歴，過去に活動性の結核患者及び過去 / 現在免疫抑制剤の治療を受けている患者への接触の可能性を含めること。
適切なスクリーニングテスト，ツベルクリン反応検査及び胸部 X 線は全ての患者で行うこと（現地の推奨方法を適用する）。これらの検査を行うことを患者用の警告カードに記録することを勧める。処方者は，特に重篤な疾病，免疫力がない患者には，偽陰性のツベルクリン反応検査結果のリスクについて注意を促す。

活動性の結核と診断された場合，Humira の治療は開始しない（4.3 参照）。

潜在性の結核が疑われる場合，結核治療の経験のある医師と相談すること。下記に記載した全ての場合，Humira の治療のベネフィット / リスクのバランスを注意深く検討すること。

非活動性（潜在性）の結核と診断された場合，Humira による治療を開始する前に，現地の推奨方法に従い，抗結核薬の予防治療による潜在性結核に適切な治療を行うこと。

結核の種々の又は重大な危険因子を有する患者及び潜在性結核陰性の患者は Humira による治療開始前に抗結核薬の治療を検討すること。

適切な一連の治療が確認できなかった潜在性結核又は活動性結核の既往歴のある患者については，Humira 投与の前に抗結核薬の治療を検討すること。過去に潜在性若しくは活動性結核の治療を受けた患者は，Humira 投与中に活動性結核を発現することがある。

Humira による治療中又は治療後，もし結核感染を示唆する徴候 / 症状（例 持続性の咳，消耗 / 体重の減少，微熱）が現れた場合，患者には医学的なアドバイスを求めるよう指示すること。

その他の日和見感染症：

Humira を投与している患者において，侵襲性真菌感染症を含む日和見感染症が認められている。これらの感染症は TNF 拮抗薬を投与している患者において常にみられるものではなく，そのため適切な治療の遅れを招き，致死的な結果をもたらすこともある。

発熱，不快感，体重減少，発汗，咳，呼吸困難，及び / 又は肺浸潤又はショックを伴う如何に関わらず他の重篤な全身疾患などの徴候及び症状がみられた患者に関しては，侵襲性真菌感

染症を疑い，Humira の投与は直ちに中止すること。これらの患者に対する診断及び抗真菌薬の経験的投与は，侵襲性真菌感染症患者治療の専門である医師に相談すること。

B 型肝炎の再燃

Humira を含む TNF 拮抗薬の投与を受けている B 型肝炎ウイルス慢性キャリア患者（表面抗原陽性）において，B 型肝炎の再燃が認められている。致死的な例も報告されている。Humira の投与に先立ち，HBV 感染の検査をすること。B 型肝炎感染陽性患者は，B 型肝炎の治療における専門の医師と相談することが望ましい。

Humira による治療が必要な HBV キャリア患者は，投与中のみならず，投与終了後も数ヵ月は活動性 HBV 感染の徴候及び症状を十分に観察すること。HBV キャリア患者に対する再燃予防のための抗ウイルス薬治療と TNF 拮抗薬治療との併用における十分なデータは得られていない。HBV が再燃した患者は Humira の投与を中止し，有効な抗ウイルス療法等適切な処置を開始すること。

神経症状

Humira を含む TNF 拮抗薬は，まれに多発性硬化症を含む中枢神経系脱髄疾患及びギラン・バレー症候群を含む末梢脱髄疾患の臨床症状 / 放射線診断による新たな発生若しくは悪化に関連する。処方者は，既往又は最近発症した中枢又は末梢神経系脱髄疾患の患者に Humira を使用させる場合は注意すること。これらの疾患のいずれかが現れた場合は Humira の使用中止を検討すべきである。中間部ぶどう膜炎と中枢神経系脱髄性疾患には関連性があることが分かっている。以前から存在している又は最近発症した中枢神経系脱髄性疾患の有無を評価するために，非感染性中間部ブドウ膜炎に罹患する患者に対して Humira 治療の開始前と治療中，定期的に神経学的評価を実施すべきである。

アレルギー反応

臨床試験中に認められた，Humira に関連する重篤なアレルギー反応はまれであった。Humira に関連する重篤でないアレルギー反応は，臨床試験中にまれに認められた。Humira 投与後に発現したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アナフィラキシー反応若しくは他の重篤なアレルギー反応が生じた場合，Humira の投与は直ちに中止し，適切な治療を開始すること。

免疫低下

Humira を投与された関節リウマチ患者 64 例における試験で，遅発性過敏症の抑制，免疫グロブリン濃度の低下，エフェクターT 細胞と B 細胞及び NK 細胞，単球 / マクロファージ，好中球の変化を示す徴候は認められなかった。

悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患

TNF 拮抗薬の比較対照試験において，対照群の患者に比べ，TNF 拮抗薬を投与した患者において多くのリンパ腫を含む悪性腫瘍が認められているが，発現はまれであった。市販後において，TNF 拮抗薬による治療を行った患者で白血病が報告されている。長期にわたる活動性の高い炎症性疾患のある関節リウマチ患者では，リンパ腫及び白血病のリスクは増加し，炎症性疾患はリスク予測を複雑にしている。現在の知見では，TNF 拮抗薬で治療している患者において，リンパ腫，白血病及び他の悪性腫瘍を発症するリスクの可能性を除くことはできない。

市販後では，アダリムマブを含む TNF 拮抗薬による治療を行った小児及び 22 歳以下の若年成人の患者（治療開始は 18 歳以下）において，悪性腫瘍が報告され，致死的な例も報告されている。報告の約半数はリンパ腫だった。その他の報告は，さまざまな異なる悪性腫瘍で，免疫抑制と関連しているまれにみられる悪性腫瘍が含まれていた。TNF 拮抗薬による治療を行った小児及び若年成人の悪性腫瘍発症のリスクを除くことはできない。

市販後において，アダリムマブ投与でまれに肝脾 T 細胞リンパ腫が報告されている。この T 細胞リンパ腫は，侵襲性疾患の経過をたどり，通常死に至る。Humira 投与における肝脾 T 細胞リンパ腫には，炎症性腸疾患に対するアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンとの併用療法を行っていた若年成人患者で発生したものもある。アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン及び Humira の併用における潜在的リスクは慎重に考慮されるべきである。Humira による肝脾 T 細胞リンパ腫発生のリスクは除くことはできない（4.8 参照）。

悪性腫瘍の既往患者又は悪性腫瘍を発生した後も Humira による治療を継続している患者を含んだ試験を行っていない。従って，これらの患者に対し Humira による治療を検討する場合は注意すること（4.8 参照）。

全ての患者及び継続して免疫抑制の治療歴のある患者若しくは PUVA 治療歴のある乾癬患者は，Humira 投与前と投与中に非黒色皮膚癌の検査を受けること。アダリムマブを含む TNF 拮抗薬の治療患者で，メラノーマ及びメルケル細胞癌が報告されている（4.8 参照）。

他の TNF 拮抗薬（インフリキシマブ）の使用を評価する探索的臨床試験では，中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において，対照群に比べインフリキシマブ投与群で多くの悪性腫瘍（主に肺，頭頸部）が報告されている。全ての患者は高度の喫煙者であった。そのため，高度の喫煙のために悪性腫瘍のリスクが増加した患者だけでなく，COPD 患者で TNF 拮抗薬を投与している場合においても十分注意すること。

現在のデータでは，アダリムマブ治療が異形成や大腸癌を発症するリスクに影響を与えるかどうかは知られていない。異形成や大腸癌を発症するリスクの高い潰瘍性大腸炎のすべての患

者（例えば，長期にわたる潰瘍性大腸炎や原発性硬化性胆管炎の患者），又は異形成や大腸癌の既往歴のある潰瘍性大腸炎のすべての患者は，治療前及び疾患の経過中に定期的に異形成のスクリーニングを行うこと。この評価には，その地域の推奨のもとに大腸内視鏡検査及び生検を含めること。

血液学的反応

TNF 拮抗薬で再生不良性貧血を含む汎血球減少症がまれに報告されている。医学的に重要な血球減少症（血小板減少症，白血球減少症等）を含む血液系の有害事象は Humira においても報告されている。Humira 使用中に血液疾患を示唆する徴候及び症状（持続性発熱，あざ，出血，蒼白等）が現れたら，直ちに医師の診察を求めること。重要な血液異常が認められた患者は Humira による治療の中止を検討すること。

ワクチン接種

標準的な 23 株肺炎球菌ワクチン及び 3 種混合インフルエンザウイルスワクチンに対する，類似した抗体反応がアダリムマブ又はプラセボ投与の関節リウマチ成人患者 226 例に観察された。Humira 投与患者で生ワクチンによる二次感染に関するデータは得られていない。

可能であれば，多関節型若年性特発性関節炎の患者において，Humira による治療前に現行の予防接種のガイドラインに従った全ての予防接種を受けることを推奨する。

Humira 投与患者は生ワクチンを除くワクチンを同時に投与してもよい。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチンの投与は，母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後 5 ヵ月間は推奨できない。

うっ血性心不全

他の TNF 拮抗薬の臨床試験において，うっ血性心不全の悪化及びうっ血性心不全による死亡の増加が報告されている。うっ血性心不全の悪化は Humira で治療している患者においても，報告されている。軽度の心不全（NYHA クラス I/II）患者は，Humira は慎重に投与すること。Humira は中等症から重症の心不全には，禁忌である（4.3 参照）。うっ血性心不全を新たに発症した患者若しくは症状が悪化した患者は，Humira による治療は中止する。

自己免疫プロセス

Humira による治療で自己抗体を形成する可能性がある。Humira による長期間の治療が自己免疫疾患の発現に与える影響は不明である。もし Humira による治療後にループス様症候群を示唆する症状があらわれ，二重鎖の DNA に対する自己抗体陽性の場合，Humira の更なる治療は行うべきではない（4.8 参照）。

生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用

anakinra とエタネルセプトのような他の TNF 拮抗薬との併用の臨床試験において，重篤な感染症が認められ，エタネルセプト単独と比べて更なる臨床的効果はなかった。エタネルセプトと anakinra の併用療法で見られる有害事象の特性のため，類似した毒性は anakinra と他の TNF 拮抗薬の併用からも生じる可能性がある。そのため，アダリムマブと anakinra の併用はしないこと（4.5 参照）。

重篤感染症及び他の薬理学的相互作用の可能性を含む感染症のリスクが増大する可能性があるので，アダリムマブと他の生物学的 DMARDS（例えば，anakinra やアバタセプト）又は他の TNF 拮抗薬の併用は推奨されない（4.5 参照）。

手術

Humira による治療の患者では，外科手術の安全経験は限られている。外科手術が予定されている場合，アダリムマブの長い半減期を考慮すること。Humira 投与中に手術が必要な患者は，感染症を十分観察し，適切な処置を行うこと。Humira 投与中に関節形成術を行った患者の安全性情報については限られている。

小腸閉塞

クローン病治療に効果が得られない場合，外科的治療を必要とする固定型線維性狭窄の可能性がある。Humira が，狭窄の悪化や原因とならないことを示唆するデータはある。

高齢者

重篤な感染症の発現頻度は，Humira 投与の 65 歳以上の患者（3.7%）で，65 歳未満の患者（1.5%）よりも高かった。致死的な例も報告されている。高齢者の投与時には，感染症のリスクに特に注意が必要である。

小児

上記の "ワクチン接種"の項参照。

4.5 他剤との相互作用及び他の相互作用

関節リウマチ，多関節型若年性特発性関節炎及び関節症性乾癬の患者において，Humira 単独及び MTX との併用投与による試験が行われた。Humira は MTX と併用すると，単独投与に比べて，アダリムマブに対する抗体産生が低かった。MTX と併用しない Humira 投与では，抗体産生の増加，アダリムマブのクリアランスの上昇及び効果の減弱を引き起こした（5.1 参照）。

Humira と anakinra の併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

Humira とアバタセプトの併用はしないこと（4.4 "生物学的 DMARDS 又は TNF 拮抗薬の併用" 参照）。

4.6 生殖能，妊娠及び授乳

出産可能な女性／男女の避妊

出産可能な女性は，妊娠を避けるために適切な避妊薬を使用し，Humira の最終投与後少なくとも 5 ヵ月間その使用を継続することが強く薦められている。

妊娠

Humira に関して，妊婦への投与における臨床データは限られる。

サルによる発生毒性試験においては，母体に対する毒性，胎児毒性若しくは催奇形性は認められなかった。アダリムマブの出生後の毒性に関する非臨床試験データはない（5.3 参照）。

TNFα の阻害のために，妊娠中にアダリムマブ投与が新生児の免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。妊娠中はアダリムマブを投与しないこと。

アダリムマブは，妊娠中にアダリムマブで治療を受けた女性から生まれた乳児の血清に，胎盤を通じて移行する可能性がある。従って，これらの乳児は感染症のリスクが高い可能性がある。子宮内でアダリムマブに曝露された乳児への生ワクチンの投与は，母親が妊娠中最後にアダリムマブ投与後少なくとも 5 ヵ月間は推奨できない。

授乳

アダリムマブがヒト母乳中に分泌されるか，また，摂取後，全身に吸収されるかは不明である。

しかしながら，ヒト免疫グロブリンは母乳中に分泌されるため，Humira を最終投与して，少なくとも 5 ヵ月は授乳をしないこと。

生殖能

生殖能への影響に関する非臨床試験データはない。

妊娠及び出産の可能性のある女性，男性及び女性における避妊

妊娠及び出産の可能性のある女性は妊娠を防ぐために十分な避妊を行い，Humira の最終投与後少なくとも 5 ヵ月間は続けることを強く推奨する。

4.7 運転及び機械操作能への影響

Humira は運転又は機械操作能に対して，わずかに影響を及ぼすことがある。Humira 投与後，めまい（回転性めまい，視覚障害，疲労感を含む）が起こることがある（4.8 参照）。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

主な非盲検比較試験で，9,506 例を対象に Humira の評価を最大 60 ヵ月間以上行った。これらの試験では，短期又は長期の関節リウマチを有する患者，若年性特発性関節炎（多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）患者のほか，体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎及び AS の証拠となる X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎），関節症性乾癬，クローン病，潰瘍性大腸炎，乾癬，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者を対象とした。主な比較試験では，コントロール期間中に 6,089 例が Humira の投与を受け，3,801 例がプラセボ又は実対照薬の投与を受けた。

二重盲検比較試験において有害事象のため投与を中止した症例の割合は，Humira 投与群で 5.9%，対照群では 5.4%であった。

最も多く報告された有害事象は，感染症（例えば，鼻咽頭炎，上気道感染，副鼻腔炎等），注射部位反応（紅斑，痒み，出血，痛みや腫脹），頭痛，筋骨格系の痛みである。

Humira について，重篤な有害事象が報告されている。Humira のような TNF 拮抗薬は，免疫系に影響を与えるため，それらの使用は感染症やがんに対する生体防御に影響を与える可能性がある。Humira の使用による致死的及び生命を脅かす感染症（敗血症，日和見感染症及び結核を含む），HBV の再燃と様々な悪性腫瘍（白血病，リンパ腫，HSTCL を含む）も報告されている。

重篤な血液学，神経学的及び自己免疫反応も報告されている。これらには，汎血球減少症，再生不良性貧血，中枢及び末梢脱髄性事象の希少な報告や，ループス，ループスに関連する疾患及びスティーブンス・ジョンソン症候群の報告が含まれている。

小児

小児患者における副作用

一般的に，小児患者の有害事象は成人患者における有害事象と頻度及び種類が類似していた。

副作用の一覧

以下の副作用の表は，臨床試験及び市販後調査に基づいたもので，器官別大分類と頻度別で表 3 に示す（very common：≥1/10，common：≥1/100-<1/10，uncommon：≥1/1000-<1/100，rare：≥1/10000-<1/1000，not known-利用可能なデータからは推定できない）。各頻度別に，副作用の重篤度の高い順に記載した。各適応症でみられる最も高い頻度についても含まれている。4.3，4.4 及び 4.8 で詳細な記載がある場合は，器官別大分類欄中にアスタリスクを付けた。

表 3.　　副作用

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症*	Very Common	気道感染(下気道及び上気道感染，肺炎，副鼻腔炎，咽頭炎，鼻咽頭炎及びヘルペスウイルス性の肺炎を含む)
	Common	全身性の感染症(敗血症，カンジダ症，インフルエンザを含む)，腸の感染症(胃腸炎ウイルスを含む)，皮膚及び軟部組織感染症(爪周囲炎，蜂巣炎，膿痂疹，壊疽性筋膜炎及び帯状疱疹を含む)，耳の感染症，口腔感染(単純ヘルペス，口腔ヘルペス，歯の感染を含む)，生殖管感染(外陰膣真菌感染症を含む)，尿路感染(腎盂腎炎を含む)，真菌感染症，関節感染
	Uncommon	神経系感染(ウイルス性髄膜炎を含む)，日和見感染症及び結核(コクシジオイデス症，ヒストプラスマ症及びトリ型結核菌複合感染を含む)，細菌感染，眼の感染，憩室炎[1)]
良性，悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)*	Common	黒色腫を除く皮膚癌(基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む)，良性新生物
	Uncommon	リンパ腫**，固形臓器新生物(乳癌，肺新生物及び甲状腺新生物を含む)，黒色腫**
	Rare	白血病[1)]
	Not Known	肝脾 T 細胞リンパ腫[1)] メルケル細胞癌(皮膚神経内分泌癌)[1)]
血液及びリンパ系障害*	Very common	白血球減少症(好中球減少症及び無顆粒球症を含む)，貧血
	Common	白血球増加症，血小板減少症
	Uncommon	特発性血小板減少性紫斑病
	Rare	汎血球減少症
免疫系障害*	Common	過敏症，アレルギー(季節性アレルギーを含む)
	Uncommon	サルコイドーシス[1)] 血管炎
	Rare	アナフィラキシー[1)]

器官別大分類	頻度	副作用
代謝及び栄養障害	Very common	脂質増加
	Common	低カリウム血症，尿酸増加，血中ナトリウム異常，低カルシウム血症，高血糖，低リン血症，脱水症
精神障害	Common	気分変動（鬱を含む），不安神経症，不眠症
神経系障害*	Very common	頭痛
	Common	異常感覚(感覚鈍麻を含む)，片頭痛，坐骨神経痛，神経根圧迫
	Uncommon	脳血管障害[1)]，振戦，神経障害
	Rare	多発性硬化症，脱髄疾患(例：視神経炎，ギラン・バレー症候群)[1)]
眼障害	Common	視力障害，結膜炎，眼瞼炎，眼部腫脹
	Uncommon	複視
耳及び迷路障害	Common	めまい
	Uncommon	難聴，耳鳴
心臓障害*	Common	頻脈
	Uncommon	心筋梗塞[1)]，不整脈，うっ血性心不全
	Rare	心不全
血管障害	Common	高血圧，顔面紅潮，血腫
	Uncommon	大動脈瘤，動脈閉塞，静脈血栓症
呼吸器，胸郭及び縦隔障害*	Common	ぜんそく，呼吸困難，咳
	Uncommon	肺塞栓症[1)]，間質性肺疾患，慢性閉塞性肺疾患，肺炎，胸水[1)]
	Rare	肺線維症[1)]

器官別大分類	頻度	副作用
胃腸障害	Very common	腹痛，嘔気嘔吐
	Common	胃腸出血，消化不良，胃食道逆流症，乾燥症候群
	Uncommon	すい臓炎，嚥下障害，顔面浮腫
	Rare	腸穿孔 [1)]
肝胆道系障害*	Very common	肝酵素上昇
	Uncommon	胆嚢炎及び胆石症，肝脂肪変性，ビリルビン増加
	Rare	肝炎 B 型肝炎の再燃 [1)] 自己免疫性肝炎 [1)]
	Not known	肝不全 [1)]
皮膚及び皮下組織障害	Very common	発疹(剥脱性発疹を含む)
	Common	乾癬の悪化又は新たな発症(掌蹠膿疱性乾癬を含む)[1)]，蕁麻疹，あざ(紫斑を含む)，皮膚炎(湿疹を含む)，爪破傷，多汗症，脱毛症 [1)]，そう痒
	Uncommon	寝汗，瘢痕
	Rare	多形性紅斑 [1)]，スティーブンス・ジョンソン症候群 [1)]，血管性浮腫 [1)]，皮膚血管炎 [1)]
	Not Known	皮膚筋炎症状の悪化 [1)]
筋骨格系及び結合組織障害	Very common	筋骨格痛
	Common	筋攣縮(血中 CPK 上昇を含む)
	Uncommon	横紋筋融解症，全身性エリテマトーデス
	Rare	ループス様症候群 [1)]
腎及び尿路障害	Common	腎臓機能障害，血尿
	Uncommon	夜間頻尿
生殖系及び乳腺障害	Uncommon	勃起障害

器官別大分類	頻度	副作用
全身障害及び投与局所様態*	Very common	注射部位反応(注射部位紅斑を含む)
	Common	胸痛，浮腫，発熱 [1)]
	Uncommon	炎症
臨床検査*	Common	凝固及び出血障害(APTT 延長を含む)，自己抗体陽性 (抗二重鎖 DNA 抗体を含む)，血中乳酸脱水素酵素増加
障害，中毒 及び処置合併症	Common	治癒障害

* 更なる情報は 4.3，4.4 及び 4.8 に記載。

** 非盲検継続試験を含む。

[1)] 自発報告データを含む。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎患者における安全性プロファイルは，これまでに得られている Humira の安全性プロファイルと類似していた。

ぶどう膜炎

Humira の隔週投与によって治療したぶどう膜炎患者の安全性プロファイルは，Humira に関する既知の安全プロファイルと一致していた。

主な副作用の説明

注射部位反応

成人及び小児の主な比較試験において，Humira 投与患者の 12.9%に注射部位反応（紅斑，痒み，出血，痛み，腫脹）が生じ，プラセボ又は対照薬投与患者では 7.2%であった。ほとんどの場合，注射部位反応は薬剤の中止を必要としなかった。

感染症

成人及び小児の主な比較試験において，感染症の発現頻度は，Humira 投与の患者で 1.51 件/人年，プラセボ若しくは対照薬投与患者で 1.46 件/人年であった。感染症は，主に鼻咽頭炎，上気道感染，静脈洞炎であった。多くの患者は，感染症回復後 Humira の投与を継続した。

重篤な感染症の発現頻度は，Humira 投与患者で 0.04 件/人年，プラセボ若しくは対照薬投与患者で 0.03 件/人年であった。

成人及び小児の比較対照試験及び非盲検試験において，重篤な感染症（まれに生じる致死的な感染症を含む）が報告され，結核（粟粒及び肺外結核を含む）及び侵襲性日和見感染症（播

種性又は肺外ヒストプラスマ症，ブラストミセス症，コクシジオイデス症，ニューモシスティス，カンジダ症，アスペルギルス症，リステリア症等）が含まれる。結核が報告された多くは治療開始後 8 ヵ月以内に生じ，潜在性疾患の再燃と考えられる。

悪性腫瘍及びリンパ増殖症候群

若年性関節炎患者（若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎）の臨床試験では，延べ 655.6 人/年の Humira 投与 249 例で悪性腫瘍が認められなかった。さらに，小児クローン病患者の臨床試験では，延べ 498.1 人年の Humira 投与 192 例で悪性腫瘍が認められなかった。小児慢性尋常性乾癬の臨床試験では，80.0 人年の Humira 投与 77 例で悪性腫瘍が認められなかった。

中等症から重症の活動性関節リウマチ，強直性脊椎炎，AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎，関節症性乾癬，乾癬，クローン病，潰瘍性大腸炎，化膿性汗腺炎及びぶどう膜炎患者における，Humira の主な臨床試験の比較試験期間，少なくとも 12 週間では，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍は，Humira 投与 5291 例中 6.8 件/1000 人年（95%信頼区間：4.4，10.5），対照患者 3444 例中 6.3 件/1000 人年（95%信頼区間：3.4，11.8）（治療期間中央値は Humira 治療で 4.0 ヵ月，対照薬治療で 3.8 ヵ月）観察された。非黒色腫皮膚癌の割合は Humira 投与患者で 8.8 件/1000 人年（95%信頼区間：6.0，13.0）及び対照患者で 3.2 件/1000 人年（95%信頼区間：1.3，7.8）であった。これらの皮膚癌のうち，扁平上皮癌の割合は，Humira 投与患者で 2.7 件/1000 人年（95%信頼区間：1.4，5.4），対照患者で 0.6 件/1000 人年（95%信頼区間：0.1，4.5）を示した。リンパ腫の割合は，Humira 投与患者で 0.7 件/1000 人年（95%信頼区間：0.2，2.7），対照患者で 0.6 件/1000 人年（95%信頼区間：0.1，4.5）であった。

これらの比較試験及び非盲検継続試験（中央値：約 3.3 年）6427 例の患者で 26439 人年以上の治療では，リンパ腫及び非黒色腫皮膚癌以外の悪性腫瘍の観察される割合は約 8.5 件/1000 人年。非黒色腫皮膚癌は約 9.6 件/1000 人年，リンパ腫は 1.3 件/1000 人年だった。

2003 年 1 月から 2010 年 12 月までの市販後では，主に関節リウマチ患者で悪性腫瘍の報告割合は約 2.7 件/1000 人年。非黒色腫皮膚癌及びリンパ腫の報告割合は，各々約 0.2 件/1000 人年及び 0.3 件/1000 人年であった（4.4 参照）。

アダリムマブ投与で肝脾 T 細胞リンパ腫が，市販後においてまれに報告された（4.4 参照）。

自己抗体

関節リウマチ患者は，試験 I-V において，複数時点で自己抗体に関する血清検査を行った。これらの試験において，投与開始前に ANA 陰性であった 11.9%の Humira 投与患者，8.1%のプラセボ及び対照薬投与患者は，24 週時に陽性が報告された。全ての関節リウマチ及び関節症性乾癬の Humira による治療患者 3441 例のうち 2 例は，ループス様症候群の新たな発現を示唆する

臨床症状があらわれた。その患者は，治療の中止後改善した。ループス腎炎又は中枢神経系の症状が発現した患者はいなかった。

肝胆道系事象

コントロール期間 4-104 週間での関節リウマチ及び関節症性乾癬患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 3.7%，対照群では 1.6%であった。

コントロール期間 12-24 週間での尋常性乾癬患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 1.8%，対照群では 1.8%であった。

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者及び 6-17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 6.1%，対照群では 1.3%であった。ALT 上昇の多くは，MTX との併用時に発現したものであった。2-4 歳未満の多関節型若年性特発性関節炎患者の第 3 相試験では，ALT 上昇≥3x ULN は認められなかった。

コントロール期間 4–52 週間でのクローン病及び潰瘍性大腸炎患者の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 0.9%，対照群では 0.9%だった。

体重に基づく用量で最大 52 週間の導入療法を行った後，体重に基づく 2 用量群で維持療法を行った場合の Humira の有効性及び安全性を評価した，小児クローン病患者の第 3 相試験において，ALT 上昇≥3x ULN は 2.6%（5/192）で認められた。そのうち，4 例はベースライン時に免疫抑制剤を併用していた。

コントロール期間 12–24 週間での尋常性乾癬の第 3 相比較試験において，ALT 上昇≥3x ULN は Humira 投与群で 1.8%，対照群では 1.8%であった。

小児尋常性乾癬患者の第 3 相試験では，ALT 上昇≥3x ULN は認められなかった。

コントロール期間 12–16 週間での化膿性汗腺炎患者を対象にした Humira の対照試験（0 週時で初回投与 160mg，2 週時で 80mg，4 週時で毎週 40mg）において，Humira 投与患者 0.3%と対照患者 0.6%で 3×ULN 以上の ALT 値上昇が生じた。

Humira 投与患者と対照患者の最大 80 週の曝露中央値がそれぞれ 166.5 日と 105.0 日であったぶどう膜炎患者における Humira の比較対照試験（0 週時に 80 mg を初回投与後，1 週時から 40 mg を隔週投与する）では，Humira 投与患者の 2.4%，対照患者の 2.4%において ULN の 3 倍以上の ALT 上昇が生じた。

全ての適応の試験において，ALT が上昇した患者は症状を示さず，多くの場合，上昇は一過性であり，治療継続中に消失したが，市販後において，アダリムマブ投与患者における肝不全及び自己免疫性肝炎を含む肝炎のような肝不全に先立って起こる可能性のある重症度の低い肝障害が報告されている。

アザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用

成人のクローン病の試験において，Humira の単独投与に比べ，Humira とアザチオプリン/6-メルカプトプリンの併用投与では，悪性及び重篤な感染症関連の有害事象の発生率が高かった。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後に認められた副作用の疑いを報告することが重要である。この報告により，医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者が副作用の疑いを認めた場合は，付録 V に記載した各国の副作用報告システムにより報告することが求められている。

4.9 過量投与

臨床試験では，用量制限毒性は認められていない。評価された最高用量は 10 mg/kg 静注の反復投与で，推奨用量の約 15 倍である。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法の群：選択的免疫抑制薬。腫瘍壊死因子アルファ（TNF-α）阻害剤。ATC コード：L04AB04

作用機序

アダリムマブは特異的に TNF に結合し，細胞表面の TNF 受容体（p55 及び p75）との相互作用の阻害により TNF の生物学的機能を中和する。

アダリムマブは，白血球遊走の原因となる接着分子の発現量の変化も含め（ELAM-1，VCAM-1 及び ICAM-1，IC_{50} 値：0.1-0.2 nM），TNF によって誘発又は調節される生物学的反応を調整する。

薬力学的効果

Humira による治療後に，炎症の急性期反応物質（C 反応性たん白質（CRP）及び赤血球沈降速度（ESR））及び血清サイトカイン（IL-6）の濃度が関節リウマチ患者におけるベースライン

に比べて急速に低下することが明らかになった。Humira の投与後，軟骨破壊に関与する組織の再構築を引き起こすマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP-1 及び MMP-3）の血清中濃度も低下した。Humira により治療された患者は，慢性炎症の血液学的徴候がほぼ改善された。

Humira による治療後に，多関節型若年性特発性関節炎，クローン病，潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎患者において，CRP 値の急速な減少が認められた。クローン病患者において，TNFα 発現の有意な減少を含む結腸の炎症マーカーの発現細胞数の減少が認められた。腸粘膜の内視鏡検査において，アダリムマブ投与患者で粘膜治癒が認められた。

臨床の有効性及び安全性

関節リウマチ

Humira は関節リウマチの全臨床試験において，3000 例以上で評価された。Humira の有効性及び安全性は，無作為化二重盲検による 5 試験で評価された。患者は最大 120 ヵ月間治療を行った。

RA 試験 I では，18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチ患者 271 例で評価された。その患者は少なくとも 1 種類の DMARDs による治療が無効で，MTX 12.5-25 mg （MTX 不耐容の場合 10 mg） / 週投与で効果が不十分であり，その MTX の用量は 10-25 mg 週 1 回投与で継続された。20，40，80 mg の Humira 又はプラセボを 24 週間にわたり隔週投与した。

RA 試験 II では，少なくとも 1 種類の DMARDs の治療が無効の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 544 例について評価した。20 又は 40 mg の Humira を 26 週間にわたり隔週（プラセボを交互に投与）又は週 1 回，皮下投与した。同じ期間，プラセボも週 1 回投与された。他の DMARDs の投与は認めていなかった。

RA 試験 III では，MTX 12.5-25 mg で効果が十分でない又は MTX 10 mg 週 1 回投与に不耐容の 18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 619 例について評価した。本試験は 3 群で行った。52 週間プラセボを週 1 回投与する群，Humira 20 mg 週 1 回投与する群及び Humira 40 mg 隔週（プラセボを交互に投与）投与する群。最初の 52 週間が完了した後，非盲検継続相に登録した 457 例について，Humira/MTX 40 mg を隔週で最大 10 年間投与した。

RA 試験 IV では，18 歳以上の中等症から重症の活動性関節リウマチの患者 636 例について，主に安全性を評価した。患者は DMARDs による治療歴がないこと又は最低 28 日間一定量投与された既存のリウマチ治療薬の投与を続けることが許容された。治療として MTX，レフルノミド，ヒドロキシクロロキン，スルファサラジン，金製剤が含まれる。患者は，Humira 40 mg 又はプラセボの 24 週間の隔週投与に無作為に割り付けられた。

RA 試験 V では MTX による治療歴のない患者で，中等症から重症の早期関節リウマチの成人患者 799 例を評価した（平均罹患期間は 9 ヵ月未満）。この試験は，104 週間における関節リウマチの徴候や症状の緩和及び関節損傷の進展について，Humira 40 mg 隔週投与と MTX の併用投与，Humira 40 mg 単独の隔週投与，MTX 単独投与の有効性を評価した。

RA 試験 I，II，III における主要評価項目及び RA 試験 IV における副次的評価項目は 24 週時又は 26 週時における ACR 20 に達した患者の割合とした。RA 試験 V の主要評価項目は 52 週時の ACR 50 に達した患者の割合とした。RA 試験 III 及び V は，52 週時の，疾患の進展抑制（X 線検査結果より）の主要評価項目を追加した。RA 試験 III は QOL の変化も主要評価項目として設定した。

ACR 反応

ACR 20/50/70 に達した Humira 治療の患者の割合は RA 試験 I，II，III で一致した。40 mg 隔週投与の結果を表 4 にまとめた。

表 4.　　プラセボ対照試験における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	RA 試験 I[a]**		RA 試験 II[a]**		RA 試験 III[a]**	
	プラセボ /MTX[c] n = 60	Humira[b] /MTX[c] n = 63	プラセボ n = 110	Humira[b] n = 113	プラセボ /MTX[c] n = 200	Humira[b] /MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 ヵ月	13.3%	65.1%	19.1%	46.0%	29.5%	63.3%
12 ヵ月	NA	NA	NA	NA	24.0%	58.9%
ACR 50						
6 ヵ月	6.7%	52.4%	8.2%	22.1%	9.5%	39.1%
12 ヵ月	NA	NA	NA	NA	9.5%	41.5%
ACR 70						
6 ヵ月	3.3%	23.8%	1.8%	12.4%	2.5%	20.8%
12 ヵ月	NA	NA	NA	NA	4.5%	23.2%

[a] RA 試験 I の 24 週時，RA 試験 II の 26 週時，RA 試験 III の 24 週時と 52 週時

[b] 40 mg Humira 隔週投与

[c] MTX = メトトレキサート

** $p < 0.01$，Humira vs. プラセボ

RA 試験 I-IV において，ACR 反応基準の全ての評価項目（圧痛及び腫脹関節数，医師及び患者による疾患活動性及び疼痛度の評価，機能障害指数（HAQ），及び CRP（mg/dL））は，プラセボに比べ 24 週又は 26 週時に改善した。RA 試験 III では，これらの改善が 52 週まで持続した。

RA 試験 III の長期非盲検試験において，最大 10 年間追跡した時，多くの ACR 反応患者は反応が持続した。Humira 40 mg 隔週投与群に割付けられた患者 207 例中 114 例が，5 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した。そのうち，ACR 20 に達した患者は 86 例（75.4%）；ACR 50 に達した患者は 72 例（63.2%）；ACR 70 に達した患者は 41 例（36%）だった。207 例中 10 年間 Humira 40 mg の隔週投与を継続した患者は 81 例だった。そのうち，ACR 20 に達した患者は 64 例（79.0%）；ACR 50 に達した患者は 56 例（69.1%）；ACR 70 に達した患者は 43 例（53.1%）だった。

RA 試験 IV において，Humira 投与及び標準的な治療を行った患者の ACR 20 は，プラセボ投与及び標準的な治療した患者よりも統計学的に有意に良好な結果であった（$p < 0.001$）。

RA 試験 I-IV において，Humira で治療した患者は，プラセボ投与に比べ，最初の投与後早ければ 1 週から 2 週間と，統計学的に有意に ACR 20 及び 50 に達するのが早かった。

MTX による治療歴のない早期関節リウマチの患者における RA 試験 V では，52 週時において，Humira と MTX 併用投与は，MTX 単独及び Humira 単独よりも ACR 反応が高く，有意に優れており，104 週まで持続した（表 5）。

表 5.　　RA 試験 V における ACR 反応（患者の割合）

評価項目	MTX n = 257	Humira n = 274	Humira/MTX n = 268	p 値 [a]	p 値 [b]	p 値 [c]
ACR 20						
52 週目	62.6%	54.4%	72.8%	0.013	< 0.001	0.043
104 週目	56.0%	49.3%	69.4%	0.002	< 0.001	0.140
ACR 50						
52 週目	45.9%	41.2%	61.6%	< 0.001	< 0.001	0.317
104 週目	42.8%	36.9%	59.0%	< 0.001	< 0.001	0.162
ACR 70						
52 週目	27.2%	25.9%	45.5%	< 0.001	< 0.001	0.656
104 週目	28.4%	28.1%	46.6%	< 0.001	< 0.001	0.864

[a] p 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[b] p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[c] p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

52 週時に，Humira/MTX 併用の患者 42.9%が寛解（DAS 28 < 2.6）に達したのに対し，MTX 単独投与患者では 20.6%，Humira 単独投与患者では 23.4%であった。新たに中等症から重症の関節リウマチ患者と診断された患者における病態の軽減については，Humira/MTX 併用は MTX 単独

（$p < 0.001$）及び Humira 単独（$p < 0.001$）に比べ臨床的にも，統計的にも優れていた。2 つの単独投与群の効果は，類似していた（$p = 0.447$）。

画像的評価

RA 試験 III において，Humira 投与の関節リウマチ患者の平均罹患期間は約 11 年であり，関節の構造的損傷は画像評価され，modified Total Sharp Score（TSS）及びそのコンポーネント，骨びらんスコア，関節裂隙狭小化スコアにおける変化量として表した。

6 ヵ月目及び 12 ヵ月目において，Humira/MTX 投与患者は MTX 単独投与患者に比べ，画像において進展抑制が有意に認められた（表 6 参照）。

RA 試験 III の非盲検継続試験において，関節の構造的損傷の進展の遅延が 8-10 年にわたり持続したことが示された。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 81 例が 8 年後に X 線画像で評価された。そのうち，48 例において，mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。Humira 40 mg を隔週投与された 207 症例のうち 79 例が 10 年後に X 線画像で評価された。そのうち，40 例において，mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下と定義される関節破壊進行防止が認められた。

表 6.　　RA 試験 III における 12 ヵ月にわたる画像上の平均変化量

	プラセボ/MTX[a]	Humira/MTX 40 mg 隔週	プラセボ/MTX-Humira/MTX (95%信頼区間[b])	p 値
Total Sharp Score	2.7	0.1	2.6 (1.4, 3.8)	< 0.001[c]
骨びらんスコア	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] メトトレキサート
[b] MTX 及び Humira の変化量の差についての 95%信頼区間
[c] 順位データに基づく比較
[d] Joint Space Narrowing

RA 試験 V において，関節の構造的損傷は画像で評価され，modified Total Sharp Score の変化量で示された（表 7）。

表 7.　　RA 試験 V における 52 週目の画像による平均変化量

	MTX n = 257 (95%信頼区間)	Humira n = 274 (95%信頼区間)	Humira/MTX n = 268 (95%信頼区間)	p 値[a]	p 値[b]	p 値[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
骨びらんスコア	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 値は MTX 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[b] p 値は Humira 単独と Humira/MTX 併用の Mann-Whitney U test の結果より
[c] p 値は Humira 単独と MTX 単独の Mann-Whitney U test の結果より

52 週時及び 104 週時における，進展なしの患者の割合（modified Total Sharp Score ≤0.5 におけるベースラインからの変化量）については，Humira/MTX 併用（各々63.8%，61.2%）は，MTX 単独（各々37.4%，33.5%，p<0.001）及び Humira 単独（各々 50.7%，p<0.002 及び 44.5%，p<0.001）と比べて高かった。

QOL 及び身体機能

4 比較試験において，健康に関連した QOL 及び身体機能は HAQ の障害指数を用いて評価した。これらは RA 試験 III のあらかじめ設定した 52 週時の主要評価項目であった。4 試験における Humira の全用量/スケジュールは，プラセボと比べ，ベースラインから 6 ヵ月まで，HAQ スコアに，統計的有意な改善が認められ，RA 試験 III においては 52 週時に同様に認められた。全 4 試験における Humira の全用量 / スケジュールに関する Short Form Health Survey（SF-36）の結果は 40 mg 隔週投与での痛み及び活力の領域において統計学的に有意なスコアを示すだけでなく，Physical component summary（PCS）も統計的有意なスコアを示すことで，これらの知見を裏付けている。FACIT によって測定された倦怠感の統計的有意な減少は，評価された 3 試験全てにおいて認められた（RA 試験 I，III，IV）。

RA 試験 III において，身体機能の改善は非盲検期 520 週（120 ヵ月）にわたって持続した。QOL の改善は 156 週時（36 ヵ月）まで観察され，その期間中改善は継続した。

RA 試験 V において，52 週時における HAQ 機能障害指数及び SF-36 の Physical component summary は，MTX 単独及び Humira 単独と比較し Humira/MTX 併用はより改善し（p < 0.001），その効果は 104 週まで持続した。

若年性特発性関節炎(JIA)

多関節型若年性特発性関節炎(pJIA)

さまざまな発症型（リウマチ因子陰性，又は陽性の多関節炎及び進展性少関節炎が最も多い）の活動性多関節型若年性特発性関節炎を有する小児を対象とした 2 試験（pJIA I 及び II）で，Humira の安全性及び有効性を評価した。

pJIA I

多関節型若年性特発性関節炎 171 症例（4-17 歳）を対象とした，多施設無作為二重盲検並行群間比較試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。非盲検相（OL LI）では，MTX 投与及び MTX 非投与の 2 群に層別した。MTX 非投与群は，MTX の投与経験のない患者又は本試験開始前少なくとも 2 週間前に MTX の投与を中止した患者であった。NSAIDs の一定量及び / 又はプレドニゾン（0.2 mg/kg/day 以下又は最大用量 10 mg/day）の投与は継続した。OL LI 相において，全患者は，Humira 24 mg/m^2，最大 40 mg まで 16 週間の隔週投与を行った。OL LI 相における患者分布は，年齢及び投与の最小用量，中央値，最大用量別に表 8 に示す。

表 8. OL LI 相におけるアダリムマブ投与量及び年齢における患者の分布

年齢層	ベースラインにおける患者数 n (%)	最小用量，中央値，最大用量
4–7 歳	31 (18.1)	10 mg，20 mg，25 mg
8–12 歳	71 (41.5)	20 mg，25 mg，40 mg
13–17 歳	69 (40.4)	25 mg，40 mg，40 mg

16 週時に ACR pedi 30 に達した患者は，二重盲検（DB）相に割付けられ，Humira 24 mg/m^2，最大 40 mg 又はプラセボを隔週投与により更に 32 週間又は再燃まで継続する。再燃の基準は，ACR pedi コアセットの 6 項目中 3 項目以上で 30%以上の悪化，活動性関節数が 2 以上，30%を超えた改善が 6 項目中 1 項目以下とする。32 週又は再燃以降は，非盲検下の継続期に登録可能とした。

表 9. JIA 試験における ACR pedi 30 反応

Stratum	MTX 投与		MTX 非投与	
Phase				
OL LI 16 weeks				
ACR pedi 30 (n/N)	94.1% (80/85)		74.4% (64/86)	
有効性転帰				
二重盲検 32 週	Humira/MTX (N = 38)	プラセボ/MTX (N = 37)	Humira (N = 30)	プラセボ (N = 28)
32 週終了時の再燃[a] (n/N)	36.8% (14/38)	64.9% (24/37)[b]	43.3% (13/30)	71.4% (20/28)[c]
再燃の中央値	> 32 weeks	20 weeks	> 32 weeks	14 weeks

[a] 48 週の ACR pedi 30/50/70 反応は，プラセボ投与に比べ有意差を示した。
[b] p = 0.015
[c] p = 0.031

16 週目に効果が認められた患者（n = 144）のうち，試験をとおして Humira を投与した患者においては，OLE 相の 6 年間，ACR pedi 30/50/70/90 反応を維持した。4-12 歳及び 13-17 歳の 11 例及び 8 例の計 19 例で，6 年間又は長期の治療が行われた。

全般的効果は，概ね良く，Humira と MTX の併用では，Humira 単独投与に比べ，抗体を発現した患者が少なかった。この結果から，Humira は MTX との併用及び MTX 投与が適切でない患者に単独投与することが推奨される（4.2 参照）。

pJIA II

中等度から重度の活動性多関節型若年性特発性関節炎を有する小児 32 例（2-4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満）を対象とした多施設非盲検試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。体表面積（BSA）あたり 24 mg/m^2 の Humira の皮下注射による隔週投与を 24 週間以上行い，最大単独用量は 20 mg とした。試験期間中，多くの被験者は MTX を併用しており，副腎皮質ステロイド又は NSAID の使用の報告は少なかった。.

観察されたデータアプローチを用いた，12 週目及び 24 週目の PaedACR30 反応は，それぞれ 93.5%及び 90.0%であった。12 週目及び 24 週目に PaedACR50/70/90 であった被験者の割合は，それぞれ 90.3%/61.3%/38.7%及び 83.3%/73.3%/36.7%であった。24 週目に反応が認められた（PaediACR30）患者（30 例中 27 例）のうち，この期間を通して Humira を投与した患者においては，OLE 相の最大 60 週間，PaedACR30 反応が維持された。全体として，20 例が 60 週間以上の投与を受けた。

腱付着部炎関連関節炎

中等度の腱付着部炎関連関節炎を有する小児患者 46 例（6-17 歳）を対象とした多施設無作為二重盲検試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。体表面積（BSA）あたり 24 mg/m^2 投与群とプラセボ群のいずれかに患者を無作為に割り付け，隔週で 12 週間の投与を行った。二重盲検期間の後に非盲検期間を設け，非盲検期間ではさらに 192 週間，体表面積あたり 24 mg/m^2 の Humira を皮下注射により隔週投与した（最大用量 40 mg まで）。主要評価項目は，関節炎を伴う活動性関節（変形によらない腫脹，あるいは可動制限＋疼痛及び／又は圧痛のある関節）のベースライン時の数から 12 週目までの変化率で，同試験におけるプラセボ群の平均変化率が-11.6%（変化率中央値：-50.0%）であったのに対し，Humira 群では-62.6%（変化率中央値：-88.9%）であった。関節炎を伴う活動性関節数にみられたこの改善は，非盲検期間中，試験 52 週目まで維持された。統計学的には有意ではなかったものの，大半の患者が，腱付着部炎の部位数，圧痛関節数（TJC），腫脹関節数（SJC），PaedACR50 反応及び PaedACR70 反応などの副次的評価項目に臨床的な改善を示した。

体軸性脊椎関節炎

強直性脊椎炎(AS)

Humira 40 mg 隔週投与は 24 週の無作為化プラセボ対照二重盲検試験において，2 群，393 例で評価された。対象患者は，通常の治療では効果不十分の活動性の強直性脊椎炎患者（疾患活動性スコア［Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）］のベースラインの平均値が全群で 6.3）。79 例（20.1%）は DMARDs を併用，37 例（9.4%）は副腎皮質ステロイドを併用していた。盲検期に続く非盲検期では，更に 28 週まで Humira 40 mg 隔週皮下注射により投与された。12 週目，16 週目又は 20 週目で ASAS20 に達しなかった被験者（n＝215，54.7%）は初期の救済としてアダリムマブ 40 mg 隔週皮下注射を非盲検で投与され，盲検期の解析にはノンレスポンダーとして取り扱った。

315 例の大規模 AS 試験 I の結果はプラセボに比べ Humira 投与被験者における強直性脊椎炎の症状と徴候の統計的有意な改善を示した。最初の有意な反応は 2 週目に観察され，24 週にわたり維持された（表 10）。

表 10.　　プラセボ対照 AS 試験における有効性の反応-AS 試験 I　徴候及び症状の緩和

反応	プラセボ N = 107	Humira N = 208
ASAS[a] 20		
2 週時	16%	42%***
12 週時	21%	58%***
24 週時	19%	51%***
ASAS 50		
2 週時	3%	16%***
12 週時	10%	38%***
24 週時	11%	35%***
ASAS 70		
2 週時	0%	7%**
12 週時	5%	23%***
24 週時	8%	24%***
BASDAI[b] 50		
2 週時	4%	20%***
12 週時	16%	45%***
24 週時	15%	42%***

***, ** 2 週時, 12 週時及び 24 週時の各時点におけるプラセボとの対比較における統計的な有意差 $p < 0.001$, < 0.01

[a] 強直性脊椎炎の評価

[b] Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Humira 投与患者は SF-36 及び ASQoL（Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire）において，12 週時で多くの改善を示し，24 週にわたって維持された。

活動性強直性脊椎炎成人患者 82 例の小規模の無作為化プラセボ対照二重盲検 AS 試験 II においても同様の傾向がみられた（統計的有意差なし）。

AS の証拠となる X 線像が認められない体軸性脊椎関節炎

1 剤以上の NSAIDs で効果不十分又は不耐容，あるいは NSAIDs に対して禁忌である活動性の X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎（平均ベースライン疾患活動性スコア［Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index（BASDAI）］が，Humira 投与患者では 6.4，プラセボ投与患者では 6.5）の患者 185 例を対象として，12 週の無作為化プラセボ対照二重盲検 1 試験において，Humira 40 mg 隔週投与を評価した。

ベースラインにおいて，33 例（18%）は DMARDs を併用，146 例（79%）は NSAIDs を併用していた。二重盲検期に続く非盲検期では，更に 144 週まで Humira 40 mg 隔週皮下注射により投与された。

12 週の結果は，プラセボに比べ Humira 投与患者において活動性の X 線所見が認められない体軸性脊椎関節炎の症状と徴候の統計的有意な改善を示した（表 11）。

表 11. プラセボ対照 Axial SpA 試験における有効性の反応-徴候及び症状の緩和

二重盲検 12 週目の反応	プラセボ N = 94	Humira N = 91
ASAS[a] 40	15%	36% ***
ASAS 20	31%	52% **
ASAS 5/6	6%	31% ***
ASAS 部分寛解	5%	16% *
BASDAI[b] 50	15%	35% **
ASDAS[c,d,e]	−0.3	−1.0***
ASDAS 非活動性疾患	4%	24%***
hs-CRP[d,f,g]	−0.3	−4.7***
SPARCC[h]MRI 仙腸関節[d,i]	−0.6	−3.2**
SPARCC MRI 脊椎[d,j]	−0.2	−1.8**

a 国際脊椎関節炎評価学会（ASAS = Assessment in Spondyloarthritis International Society）
b 強直性脊椎炎の疾患活動性指標（BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index）
c 強直性脊椎炎の疾患活動性スコア（ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score）
d ベースラインからの平均的変化
e n=91 プラセボ，n=87 Humira
f 高感度 C-反応性蛋白（mg/L）
g n=73 プラセボ，n=70 Humira
h カナダ脊椎関節炎研究協会（SPARCC）
I n=84 プラセボ及び Humira
J n=82 プラセボ，n=85 Humira
***，**，*プラセボとの対比較における統計的な有意差 $p < 0.001$，< 0.01，< 0.05

非盲検継続試験では，156 週時にわたるまで Humira 治療により，兆候及び症状の改善が持続した。

炎症の抑制

Humira 投与患者では，仙腸関節及び脊椎の hs-CRP と MRI 測定による炎症兆候の有意な改善は，それぞれ 156 及び 104 週時にわたり持続した。

QOL の及び身体機能

HAQ-S 及び SF-36 調査票を用いて健康関連 QOL 及び身体機能を評価した。Humira は，ベースラインから 12 週にわたって HAQ-S 総スコア及び SF-36 身体的側面スコア（PCS）において，プラセボと比較して統計的に有意な改善を示した。

健康関連の QOL 及び身体機能の改善は，非盲検継続試験中の 156 週時にわたるまで持続した。

関節症性乾癬

2 つのプラセボ対照試験，PsA 試験 I 及び II で，Humira 40 mg 隔週投与は中等症から重症の活動性関節症性乾癬の患者について評価を行った。PsA 試験 I は 24 週間，NSAIDs の効果が不十分な成人患者 313 例に投与され，そのうち約 50%は MTX を使用していた。PsA 試験 II は 12 週間，DMARD の効果が不十分な患者 100 例に投与された。両試験終了時に，383 例が非盲検継続試験において，Humira 40 mg を隔週投与された。

この試験では症例数が少ないため，強直性脊椎炎様の関節症性乾癬患者における Humira の効果を示すには不十分であった。

表 12.　関節症性乾癬に対してのプラセボ対照試験における ACR 反応（患者の割合）

	PsA 試験 I		PsA 試験 II	
評価項目	プラセボ N = 162	Humira N = 151	プラセボ N = 49	Humira N = 51
ACR 20				
12 週目	14%	58%***	16%	39%*
24 週目	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
12 週目	4%	36%***	2%	25%***
24 週目	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
12 週目	1%	20%***	0%	14%*
24 週目	1%	23%***	N/A	N/A

***：プラセボと対比較 $p < 0.001$

*：プラセボと対比較 $p < 0.05$

N/A：該当なし

PsA 試験 I における ACR 反応は，MTX との併用の有無に関わらず類似していた。ACR 反応は，非盲検継続試験にて 136 週間にわたって維持された。

関節症性乾癬症例にて画像的変化を評価した。ベースラインと Humira 若しくはプラセボの二重盲検試験期間の 24 週時点と全ての症例の非盲検で Humira を投与された 48 週時点で，手，手首，足の画像を撮った。遠位指節間関節を含む modified Total Sharp Score（mTSS）（つまり関節リウマチで使用した TSS とは異なる）が使用された。

Humira 投与群は，プラセボ群に比べ末梢関節の構造的損傷の進展が遅延し，mTSS スコアにおけるベースラインからの変化（平均値 ± SD）が，プラセボ群で 0.8 ± 2.5（24 週時）であったのに対し，Humira 投与群では 0.0 ± 1.9（$p < 0.001$）（48 週時）であった。

Humira 投与群で，48 週時（n = 102）までに画像評価でベースラインから症状の進行が見られなかった症例の 84%について，引き続き 144 週まで画像評価で症状の進行が認められなかった。

HAQ と Short Form Health Survey（SF-36）評価において，24 週時で Humira 投与群ではプラセボ群に比べ，身体機能で統計的有意な改善が見られた。身体機能の改善は，非盲検継続試験の 136 週まで維持された。

乾癬

全身療法又は光線療法を必要とする，慢性の尋常性乾癬成人患者（体表面積（BSA）が 10%以上であり PASI（Psoriasis Area and Severity Index）が 12 以上若しくは 10 以上）に対して，無作為二重盲検試験により有効性及び安全性が評価された。Psoriasis 試験 I と II に参加した患者の 73%が過去に全身療法又は光線療法を受けていた。また，無作為二重盲検試験（Psoriasis 試験 III）における全身療法を必要とする，手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬成人患者における Humira の安全性と有効性に関する検討が行われた。

Psoriasis 試験 I（REVEAL）は 3 つの期間区分からなり，1212 例の患者において評価された。期間 A で，患者は，プラセボ投与，又は Humira 初回 80 mg 投与され，その後 1 週目から 40 mg 隔週投与を行った。治療開始 16 週時に最低 PASI 75 に達した症例（ベースラインと比較して少なくとも PASI スコアの 75%改善と定義）は期間 B に組入れられ，非盲検で Humira 40 mg 隔週投与された。33 週時まで PASI 75 以上が維持された症例，及び期間 A で実薬に割付けられた症例は期間 C で再割付けされ，更に 19 週間 Humira 40 mg 隔週投与若しくはプラセボ投与された。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は 18.9，医師総合評価（PGA）スコアは "中等度" 53%，"高度" 41%，"極めて高度" 6%であった。

Psoriasis 試験 II（CHAMPION）では，271 例の患者で Humira の有効性及び安全性をメトトレキサート及びプラセボと比較した。被験者は，16 週間各々プラセボ投与，MTX 初回投与 7.5 mg に続き，Week 12 まで増量（最大 25 mg）投与又は Humira 初回投与 80 mg に続き 1 週目から 40 mg 隔週投与を行った。16 週間以上の治療における Humira 及び MTX の比較したデータはない。Week 8 / Week 12 で PASI 50 以上に達成した MTX 投与患者では，更に増量は行わなかった。全治療群でベースラインにおける PASI スコア平均は 19.7，PGA スコアは，"軽度" 1%未満，"中等度" 48%，"高度" 46%，"極めて高度" 6%であった。

全ての Ph 2 及び Ph 3 の Psoriasis 試験に参加した患者は，少なくとも追加で 108 週間 Humira を投与する長期非盲検試験に登録可能とした。

Psoriasis 試験 I と II で，主要な評価項目は Week 16 時にベースラインと比較して PASI 75 反応に達した患者の比率であった（表 13 と 14 を参照）。

表 13. Ps 試験 I（REVEAL）16 週での有効性結果

	プラセボ N = 398 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 814 n (%)
≥ PASI 75[a]	26 (6.5)	578 (70.9)[b]
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0)[b]
PGA：なし/軽微	17 (4.3)	506 (62.2)[b]

[a] PASI 75 に達した患者の割合（施設間で調整した）
[b] $p < 0.001$，プラセボとの対比較

表 14. Ps 試験 II（CHAMPION）16 週での有効性結果

	プラセボ N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Humira 40 mg 隔週投与 N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18.9)	39 (35.5)	86 (79.6) [a, b]
PASI 100	1 (1.9)	8 (7.3)	18 (16.7) [c, d]
PGA： なし/軽微	6 (11.3)	33 (30.0)	79 (73.1) [a, b]

[a] $p < 0.001$ プラセボと対比較
[b] $p < 0.001$ MTX と対比較
[c] $p < 0.01$ プラセボと対比較
[d] $p < 0.05$ MTX と対比較

Psoriasis 試験 I にて，PASI 75 反応に達し，33 週時にてプラセボ群に移行した患者では，28%に，"効果欠如" がみられた。一方，Humira 投与を継続した場合は 5%であった（$p < 0.001$）。なお，効果欠如は 33 週時以降及び 52 週時以前にベースラインに比べ，PASI 50 未満かつ 33 週時で PASI スコアから最低 6 ポイント増加した場合と定義した。非盲検継続試験でプラセボ群に再割付け後，効果欠如した患者のうち，再投与後 12 週及び 24 週に各々38%（25/66 例）及び 55%（36/66 例）で PASI 75 反応に達した。

16 週及び 33 週で PASI 75 反応に達した 233 例は，52 週間の Psoriasis 試験 I 及び長期非盲検試験を継続した。非盲検試験の 108 週追加時点での（計 160 週），PASI 75 及び PGA のなし又は

軽度の反応率は，74.7%及び 59.0%だった。有害事象又は効果不十分で脱落した患者又は増量患者でノンレスポンダーと見なされた患者の解析によると，108 週の追加非盲検試験後での（計 160 週），PASI 75 及び PGA のなし又は軽度の反応率は，69.6%及び 55.7%だった。

長期非盲検試験において，347 例のレスポンダーで離脱及び再治療評価を行った。離脱期間において，約 5 ヵ月の再発（PGA の "中等度" 又は悪化に減少）までの平均期間で乾癬の症状が経時的に再発した。離脱期間に回復した患者はいなかった。再治療期間に登録した患者の 76.5%（218/285 例）では，離脱期間の再発（離脱期間に再発及び再発しなかった患者は，69.1%（123/178 例）及び 88.8%（95/107 例））に関係なく，再治療の 16 週後に，PGA の "なし" 又は "軽度" の反応だった。同じような安全性プロファイルが，離脱前と再治療期間で見られた。

プラセボ群（試験 I と II）及び MTX 投与（試験 II）と比較した場合のベースラインから 16 週時での著明な改善は DLQI（Dermatology Life Quality Index）で示された。試験 I において，SF-36 の身体的及び精神的健康度の改善もプラセボ群に比べ顕著であった。

非盲検継続試験において，PASI が 50%未満であったため，40 mg 隔週投与から 40 mg 週 1 回投与に増量し，増量後 12 及び 24 週時週時に評価した患者では，92/349 例（26.4%）及び 132/349 例（37.8%）が PASI 75 反応に達した。

Psoriasis 試験 III（REACH）では，手足の乾癬を伴う中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者 72 例を対象として，プラセボとの比較により Humira の有効性と安全性を評価した。被験者には Humira 80 mg の初回投与を行った後，Humira 40 mg 又はプラセボの隔週投与（初回投与の 1 週間後から開始）を 16 週間行った。Humira の投与を受けた患者では，16 週時に手足の PGA が "なし" 又は "ほとんどなし" に達した患者の割合が，プラセボ群の患者よりも統計学的に有意に高かった［それぞれ 30.6%対 4.3%（P = 0.014））］。

小児尋常性乾癬

局所療法，日光療法又は光線療法でも十分に治療コントロールがされていない，4 歳以上の重度の小児慢性尋常性乾癬患者（PGA ≥ 4，若しくは体表面積で 20%を超える病変部，又は体表面積で 10%を超え，且つ，非常に厚い病変部がある。若しくは PASI が 20%以上，又は PASI が 10%以上，且つ，臨床的に関連する顔面，生殖器，手足部への病変がある）114 例を対象とした無作為二重盲検試験において Humira の有効性が評価された。。

患者は Humira 0.8 mg/kg 隔週投与（最大 40 mg），0.4 mg/kg 隔週投与（最大 20 mg），又はメトトレキサート 0.1–0.4 mg/kg 週一回投与（最大 25 mg）された。16 週時に，Humira 0.8 mg/kg 隔週投与された多くの患者は，Humira 0.4 mg/kg 隔週投与若しくはメトトレキサート投与された患者に比べてより高い有効性の反応（例えば、PASI 75）がみられた。

表 15.　　小児尋常性乾癬 患者における 16 週での有効性結果

	MTXa N=37	Humira 0.8mg/kg 隔週投与 N=38
PASI 75b	12 (32.4%)	22 (57.9%)
PGA: Clear/minimalc	15 (40.5%)	23 (60.5%)
a MTX = メトトレキサート b P=0.027, Humira 0.8 mg/kg MTX との対比較 c P=0.083, Humira 0.8 mg/kg MTX との対比較		

PASI 75 及び PGA clear 若しくは minimal に達した患者では最大 36 週間の治療を中断して，疾患コントロールの欠損（少なくとも PGA で 2 段階の悪化）を観察した。その後患者は，16 週間 Humira 0.8 mg/kg 隔週投与で再投与が行われた。その間に観察された反応率は前の二重盲検期間と同様であった：PASI 75 の反応率は 78.9%（15 / 19 例）及び PGA clear 若しくは minimal は 52.6%（10 / 19 例）。

オープンラベル試験期間において，PASI 75 と PGA clear 若しくは minimal の反応は 52 週まで維持され，新たな安全性の所見は認められなかった。

化膿性汗腺炎

最低 3 ヵ月間の抗生物質全身療法に対し，忍容性を示さなかった，あるいは禁忌であった，若しくは反応が不十分だった中等度から重度の化膿性汗腺炎（HS）成人患者に対して，無作為化二重盲検プラセボ対照試験及び非盲検継続試験で Humira の安全性と有効性が評価された。HS-I 及び HS-II 試験の患者は，Hurley Stage II 又は III で，最低 3 個の膿瘍又は炎症性結節を有していた。

HS-I 試験（PIONEER I）では，2 つの治療期間で 307 名の患者を評価した。期間 A では，患者にプラセボ又は Himura を，0 週時に初回用量 160mg，2 週時に 80mg，4 から 11 週時にかけて 40mg を毎週投与した。試験期間中は，抗生物質の併用は禁止された。12 週間の治療後，期間 A で Himura を投与した患者は，期間 B では 3 種類の投与群（12 から 35 週時まで，Humira 40mg 毎週投与，Humira 40mg 隔週投与，又はプラセボ投与）に再度無作為に割り付けた。期間 A でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は，期間 B では Humira 40mg 毎週投与の群に割り付けた。

HS-II 試験（PIONEER II）では，2 つの治療期間で 326 名の患者を評価した。期間 A では，患者にプラセボ，,又は Himura を 0 週時に初回 160mg，2 週に 80mg，4 から 11 週時にかけて 40mg

を毎週投与した。試験中，患者の 19.3%は，ベースラインの抗生物質の経口投与を継続した。12 週間の治療後，期間 A で Humira を投与した患者は，期間 B では 3 種類の投与群（12 から 35 週時まで，Humira 40mg 毎週投与，Humira 40mg 隔週投与，又はプラセボ投与）に再度無作為に割り付けた。期間 A でプラセボ投与群に無作為に割り付けられた患者は，期間 B にはプラセボ投与群に割り付けた。

HS-I 試験及び HS-II 試験に参加した患者は，Humira 40 mg を毎週投与する非盲検継続試験に参加可能とした。3 本の試験すべてを通じて，患者は毎日局所用消毒剤の洗浄液を使用した。

臨床反応

炎症性病変の減少ならびに膿瘍と排膿性瘻孔の悪化の防止について，化膿性汗腺炎の臨床反応（HiSCR：膿瘍及び炎症性結節数の総和が投与前に比べて少なくとも 50%減少し，かつ膿瘍数及び排液性瘻孔数の増加が認められない）を用いて評価した。化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の減少について，投与前のスコアが 3 以上で試験に組み入れられた患者を対象に，11 段階評価の数値化スケールを用いて評価した。

投与 12 週時に，プラセボ投与患者に対し Humira 投与患者において有意に高い割合で HiSCR を達成した。また，12 週時に，HS-II 試験の患者の方が有意に高い割合で，化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛の臨床的に意義のある減少が認められた（表 16 を参照）。Humira 投与患者では，投与開始 12 週間における疾患の悪化のリスクが有意に減少した。

表 16.　　HS-I 試験及び HS-Ⅱ試験における 12 週の有効性結果

	HS 試験 I		HS 試験 II	
	プラセボ	Humira 40 mg 毎週	プラセボ	Humira 40 mg 毎週
化膿性汗腺炎 臨床反応（HiSCR）[a]	N=154 40 (26.0%)	N=153 64 (41.8%)*	N=163 45 (27.6%)	N=163 96 (58.9%)***
皮膚疼痛における 30%を超える減少[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 対プラセボ
[a] ランダム化された患者全員において
[b] ベースラインの化膿性汗腺炎に関連した皮膚疼痛のスコアが 3 以上の患者において，数値化スケール 0～10 に基づく；0＝皮膚疼痛が無い，10＝想像しうる最悪の皮膚疼痛。

Humira 40 mg の毎週投与の治療で，膿瘍及び排膿性瘻孔の悪化のリスクを有意に減少させた。HS-I 試験及び HS-II 試験の投与開始の 12 週間で，Humira 投与群の患者に比べて，プラセボ投与

群の患者ではおよそ 2 倍の割合で膿瘍の悪化（11.4%対 23.0%）及び排膿性瘻孔の悪化（13.9%対 30.0%）が生じた。

Dermatology Life Quality Index（皮膚特異的 QOL 尺度，DLQI; HS-I 試験及び HS-II 試験）で測定した皮膚特異的な健康関連の QOL，Treatment Satisfaction Questionnaire-medication（治療満足度アンケート，TSQM ; HS-I 試験及び HS-II 試験）で測定した投薬治療に対する患者の全般的な満足度，ならびに SF-36 の physical component summary score （身体的健康尺度、HS-I 試験）で測定した身体的健康度において，12 週時でプラセボ投与群に比較してベースラインからの大幅な改善が示された。

投与 12 週時に Humira 40 mg の毎週投与に対して少なくともある程度の反応を示した患者において，Humira の毎週投与を継続した患者の方が，投与頻度を隔週投与に減らした患者や，投与を中止した患者に比べて，投与 36 週における HiSCR 率が高かった（表 17 を参照）。

表 17. 12 週時に Humira 毎週投与から再度治療を割り付け後の，24 週時及び 36 週時における HiSCR[b] を達成した患者 [a] の割合

	プラセボ （治療の中止） N=73	Humira 40 mg 隔週投与 N=70	Humira 40 mg 毎週投与 N=70
Week 24	24 (32.9%)	36 (51.4%)	40 (57.1%)
Week 36	22 (30.1%)	28 (40.0%)	39 (55.7%)

a 12 週間の治療後に，Humira 40 mg の毎週投与に少なくともある程度反応した患者
b 計画書特有の基準（反応の喪失又は改善無し）を満たした患者は，試験の中止しノンレスポンダーとみなす。

12 週で少なくともある程度の反応を示し，Humira の毎週投与を継続した患者での投与 48 週時の HiSCR 率は 64.3%であった。

HS-I 試験及び HS-II 試験の投与 12 週時に Humira 投与を中止した患者における，Humira 40 mg 毎週投与を再開後 12 週時の HiSCR 率は，投与中止前に認められたレベルと同様のレベルに回復した（56.0%）。

<u>クローン病</u>

中等症から重症の活動性クローン病（Crohn's Disease Activity Index（CDAI）220 以上 450 以下）1500 例以上において，無作為二重盲検プラセボ対照試験において，Humira の安全性と有効性を評価した。被検者のうち 524 例（32%）が重症（CDAI 300 を超え，副腎皮質ステロイド / 免疫抑制剤併用）であり，本適応に該当する患者である（4.1 参照）。アミノサリチル酸，副腎皮質ステロイド / 免疫調節剤の併用は認められ，80%の患者が少なくともこれらのうち 1 種類の薬

剤を継続投与した。

臨床的寛解の導入（CDAI 150 未満と定義）は，2 試験（CD 試験 I（CLASSIC I）及び II（GAIN））で検討された。CD 試験 I では，TNF 拮抗薬を投与されたことのない 299 例の患者は 4 つの群に無作為に割付けられた；0 週時と 2 週時でプラセボ投与した群，0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群，0 週時で 80 mg 及び 2 週時で 40 mg 投与した群及び 0 週時で 40 mg 及び 2 週時で 20 mg 投与した群。CD 試験 II では，インフリキシマブの効果欠如又は不耐容の患者 325 例を，0 週時で Humira 160 mg 及び 2 週時で 80 mg 投与した群又は 0 週時と 2 週時でプラセボを投与する群に無作為に割付けた。最初に反応が認められなかった患者は，試験から除外されたため，その後評価されなかった。

臨床的寛解の維持は，CD 試験 III（CHARM）で評価された。CD 試験 III では，非盲検下で，854 例の患者に 0 週時に 80 mg 及び 2 週時で 40 mg が投与された。4 週時で，40 mg 隔週投与群，40 mg 週 1 回投与群又はプラセボ群に無作為に割付け，試験期間は 56 週間であった。4 週時で臨床効果が認められた患者（CDAI 70 以上減少）は層別し，4 週時で臨床効果のない患者と別に解析された。副腎皮質ステロイドの減量は 8 週時以後に許容した。

CD 試験 I 及び II 寛解導入と臨床効果を表 18 に示す。

表 18.　　臨床的寛解の導入及び臨床効果（患者の割合）

	CD 試験 I：インフリキシマブによる治療歴のない患者			CD 試験 II：インフリキシマブの投与経験のある患者	
	プラセボ N = 74	Humira 80/40 mg N = 75	Humira 160/80 mg N = 76	プラセボ N = 166	Humira 160/80 mg N = 159
Week 4					
臨床的寛解	12%	24%	36%*	7%	21%*
臨床効果 (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

全ての p 値はプラセボとの対比較
* $p < 0.001$
** $p < 0.01$

8 週時までに 160/80 mg と 80/40 mg 投与群にて，同様の寛解率が認められ，有害事象は 160/80 mg 投与群にてより高い頻度で認められた。

CD 試験 III において，4 週時で 58%の患者（499/854 例）において臨床効果が認められ，主要な有効性の評価を行った。4 週時で臨床効果がみられた患者のうち，48%が以前に他の TNF 拮抗

薬による治療を受けていた。寛解の維持及び臨床効果を表 19 に示す。臨床的寛解は，過去の TNF 拮抗薬投与に関わらず，比較的一定に維持された。

56 週時では，疾患関連の入院及び外科手術は，プラセボ群と比べアダリムマブ群で統計学的に有意な減少となった。

表 19. 臨床的寛解の維持及び臨床効果（患者の割合）

	プラセボ	40 mg Humira 隔週投与	40 mg Humira 週 1 回投与
Week 26	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	17%	40%*	47%*
臨床効果 (CR-100)	27%	52%*	52%*
ステロイド離脱（90 日間以上[a]）を伴う寛解	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Week 56	N = 170	N = 172	N = 157
臨床的寛解	12%	36%*	41%*
臨床効果(CR-100)	17%	41%*	48%*
ステロイド離脱（90 日間以上[a]）を伴う寛解	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0.001$ プラセボとの対比較

** $p < 0.02$ プラセボとの対比較

[a] ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

4 週時で効果がみられなかった患者のうち，Humira 投与の 43%，プラセボ投与の 30%が 12 週時までに効果が認められた。これらの結果により，4 週時までに効果がみられない患者の中には，12 週時までの継続投与により効果が現れることもあることが示唆された。12 週以上の継続治療では，更に顕著な効果は認められなかった（4.2 参照）。

CD 試験 I で 276 例中 117 例及び CD 試験 II 及び III で 777 例中 272 例は，引き続き非盲検下で少なくとも 3 年間アダリムマブの投与を行った。それぞれ 88 例及び 189 例で臨床的寛解に達し，102 例及び 233 例で臨床的効果（CR-100）が得られた。

QOL

CD 試験 I と II にて，Humira 80/40 mg 投与群と 160/80 mg 投与群に無作為に割付けられた患者では，プラセボ群に比べ 4 週時で疾患特有の IBDQ 全スコアに統計学的に有意な改善が認められ，CD 試験 III において，アダリムマブ投与群はプラセボ群と比べ 26 週時と 56 週時でも改善が認められた。

小児クローン病

Humira の体重別（< 40 kg 又は≥ 40 kg）の用量による導入及び維持療法の有効性及び安全性を評価する多施設無作為化二重盲検臨床試験が，小児クローン病活動性指標（PCDAI）スコア> 30 と定義される中等症から重症のクローン病（CD）の 6 歳から 17 歳までの小児患者 192 例において実施された。患者は CD に対する既存治療（副腎皮質ステロイド及び/又は免疫調節薬を含む）が不成功であった。患者は過去にインフリキシマブで効果欠如又は不耐容であった可能性もある。

全ての患者はベースラインにおける体重に基づく用量で非盲検導入療法とした：40 kg 以上の患者に対しては初回 160 mg，2 週時 80 mg，40kg 未満の患者に対しては初回 80 mg，2 週時 40 mg

4 週時に，患者はその時点での体重により表 20 に示した低用量又は通常用量の維持投与に 1：1 でランダム化された。

表 20.　　維持療法

体重	低用量	通常容量
< 40 kg	10 mg 隔週投与	20 mg 隔週投与
≥ 40 kg	20 mg 隔週投与	40 mg 隔週投与

有効性結果

試験の主要評価項目は，PCDAI スコア≤10 と定義される，26 週時での臨床的寛解とした。

臨床的寛解及び臨床反応（PCDAI スコアがベースラインから少なくとも 15 ポイント減少を定義）率を表 21 に示す。副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止率を表 22 に示す。

表 21.　　小児クローン病試験の PCDAI 臨床的寛解及び反応

	通常用量 40/20 mg 隔週投与 N = 93	低用量 20/10 mg 隔週投与 N = 95	P 値*
26 週目			
臨床的寛解	38.7%	28.4%	0.075
臨床反応	59.1%	48.4%	0.073
52 週目			
臨床的寛解	33.3%	23.2%	0.100
臨床反応	41.9%	28.4%	0.038

*通常用量と低用量を比較した p 値

表 22. 小児クローン病試験の副腎皮質ステロイド又は免疫調節薬の中止及び Fistula 寛解

	通常用量 40/20 mg 隔週投与	低用量 20/10 mg 隔週投与	P 値 [1]
副腎皮質ステロイドの中止	N = 33	N = 38	
26 週目	84.8%	65.8%	0.066
52 週目	69.7%	60.5%	0.420
免疫調節薬の中止 [2]	N = 60	N = 57	
52 週目	30.0%	29.8%	0.983
Fistula 寛解 [3]	N = 15	N = 21	
26 週目	46.7%	38.1%	0.608
52 週目	40.0%	23.8%	0.303

[1] 通常用量と低用量を比較した p 値

[2] 患者が臨床反応基準を満たした場合は，治験担当医師の判断で 26 週時以降に免疫抑制剤療法を中止することができた。

[3] ベースライン後の連続した少なくとも 2 回の来院におけるベースライン時に開いていた全ての瘻孔の閉鎖と定義される。

ベースラインから 26-52 週にかけて，両群において BMI 及び身長発育速度の統計学的に有意な増加（改善）が見られた。

両群において QOL パラメータのベースラインからの統計学的及び臨床的に有意な改善が見られた（IMPACT III を含む）。

小児 CD 試験からの患者 100 名（n=100）を引き続き対象として，非盲検長期継続試験を実施した。5 年間のアダリムマブ療法の後，試験に残っていた 50 名の患者の 74.0%（37/50）が引き続き臨床的寛解の状態を維持し，92%（46/50）が PCDAI の臨床反応を維持した。

潰瘍性大腸炎

中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎（Mayo スコアが 6-12 かつ内視鏡検査サブスコアが 2-3）の成人患者において，無作為二重盲検プラセボ対照試験において，Humira 複数回投与の安全性と有効性を評価した。

UC 試験 I では，TNF 拮抗薬を投与されたことのない 390 例を，0 週時と 2 週時にプラセボ投与した群，0 週時に Humira 160 mg に続き 2 週時に 80 mg 投与した群又は 0 週時に Humira 80 mg に続き 2 週時に 40 mg 投与した群に無作為に割り付けた。2 週時以降，アダリムマブを投与した群の患者に 40 mg が隔週投与された。臨床的寛解（Mayo スコアが 2 以下かついずれのサブスコアも 1 を超えないと定義）は 8 週時に評価された。

UC 試験 II では，248 例の患者に 0 週時に Humira 160 mg，2 週時に 80 mg，その後 40 mg を隔週投与，246 例にプラセボを投与した。臨床結果は，8 週時の寛解導入及び 52 週時の寛解維持を評価した。

Humira 160/80 mg で治療した患者は，プラセボを投与した患者に比べて 8 週時に臨床的寛解に達し，UC 試験 I（各々18% vs. 9%，p = 0.031）及び UC 試験 II（各々17% vs. 9%，p = 0.019）と統計的に有意に高い割合であった。UC 試験 II では Humira 治療を受け，8 週時に寛解に達した患者のうち，21/41 例（51%）の患者が 52 週に寛解の状態にあった。

UC 試験 II に参加した患者の総合的な結果を表 23 に示す。

表 23.　　UC 試験 II における効果，寛解及び粘膜治癒（患者の割合）

	プラセボ	HUMIRA 40 mg 隔週投与
Week 52	N = 246	N = 248
臨床効果	18%	30%*
臨床的寛解	9%	17%*
粘膜治癒	15%	25%*
ステロイド離脱（90 日以上）を伴う寛解 [a]	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
Week 8 及び 52		
効果維持	12%	24%**
寛解維持	4%	8%*
粘膜治癒維持	11%	19%*

臨床的寛解は Mayo スコアが 2 以下かついずれのサブスコアも 1 を超えない；
臨床効果は，Mayo スコアがベースラインから 3 以上かつ 30%以上低下し，直腸出血サブスコア［RBS］が 1 以上低下する，又は RBS が 0 又は 1 であることとした。
* p < 0.05 プラセボとの対比較
** p < 0.001 プラセボとの対比較
[a] ベースラインにて副腎皮質ステロイドを投与された患者における割合

8 週時に効果が認められた患者のうち，52 週時に効果が認められた患者が 47%，寛解が 29%，粘膜治癒が 41%，ステロイド離脱（90 日間以上）を伴う寛解が 20%であった。

UC 試験 II の約 40%の患者は，過去のインフリキシマブによる抗 TNF 治療に失敗していた。これらの患者におけるアダリムマブの有効性は，抗 TNF 治療を受けたことのない患者への有効

性に比べて減弱した。過去の抗 TNF 治療に失敗した患者のうち，プラセボ投与群 3%，アダリムマブ投与群 10%が 52 週時の寛解に達した。

UC 試験 I と II の患者は，非盲検長期継続試験に移行する選択ができた(UC III)。3 年間アダリムマブを投与した後，75%（301/402）が部分的 Mayo スコアによる臨床的寛解を維持していた。

入院率

UC 試験 I 及び UC 試験 II が実施された 52 週間に，全入院及び潰瘍性大腸炎に関連する入院が認められた割合は，プラセボ群と比較してアダリムマブ投与群で低かった。アダリムマブ投与群の全入院回数が 0.18 回/人年であったのに対し，プラセボ群では 0.26 回/人年であり，潰瘍性大腸炎関連の入院回数はアダリムマブ投与群で 0.12 回/人年，プラセボ群で 0.22 回/人年であった。

QOL

UC 試験 II では，アダリムマブ投与により IBDQ スコアに改善が認められた。

ぶどう膜炎

Humira の安全性及び有効性は，限局性の前部ぶどう膜炎患者を除く非感染性中間部，後部及び汎ぶどう膜炎に罹患した成人患者を対象に，2 つの無作為化二重盲検化プラセボ対照試験（UV I 及び II）において評価された。患者に対し，プラセボ又は Humira を初回 80 mg 投与し，その後は初回投与の 1 週間後から 40 mg を隔週投与した。1 種類の非生物学的免疫抑制剤を継続して併用することが許可された。

試験 UV I では，副腎皮質ステロイドでの治療（10～60 mg/日のプレドニゾン経口投与）にもかかわらず，ぶどう膜炎の活動がみられる 217 名の患者を評価した。全ての患者に対して試験登録から 2 週間，標準化用量であるプレドニゾン 60 mg/日を投与し，その後義務付けられた用量の漸減投与計画を実施し，15 週目までに副腎皮質ステロイドの投与を完全に中止した。

試験 UV II では，疾患対照とするために，ベースラインにおいて副腎皮質ステロイドでの長期治療（10～35 mg/日のプレドニゾン経口投与）を必要とするぶどう膜炎の活動がみられない 226 名の患者を評価した。その後患者に対して規定された用量漸減投与計画が実施され，19 週目までに副腎皮質ステロイドの投与を完全に中止した。

この 2 つの試験の主要有効性評価項目は，「治療不成功発生までの期間」であった。治療の不成功は，炎症性網脈絡膜病変及び/又は炎症性網膜血管病変，前房（AC）細胞グレード，硝子体混濁（VH）グレード，及び最高矯正視力（BCVA）に基づく複数の構成要素の結果によって定義された。

臨床反応

2 つの試験から得られた結果は，Humira 治療を受けた患者の治療の不成功の発生リスクが、プラセボ投与された患者に比べて統計的に有意に減少したことを証明した（表 24 参照）。どちらの試験も，プラセボと比較した場合に，治療の不成功の発生率に対して Humira が初期効果及び持続的効果を有することを証明した（図 1 参照）。

表 24. 試験 UV I 及び UV II における治療不成功発生までの期間

解析 治療	N	不成功 N（%）	不成功発生までの期間の中央値（月）	HR[a]	HR の CI 95%[a]	P 値[b]
試験 UV I で 6 週時点又は 6 週時以降に発生した治療の不成功発生までの期間						
主解析（ITT）						
プラセボ	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
アダリムマブ	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
試験 UV II で第 2 週目時点又は第 2 週目以降に発生した治療の不成功発生までの期間						
主解析（ITT）						
プラセボ	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
アダリムマブ	115	45 (39.1)	NE[c]	0.57	0.39, 0.84	0.004

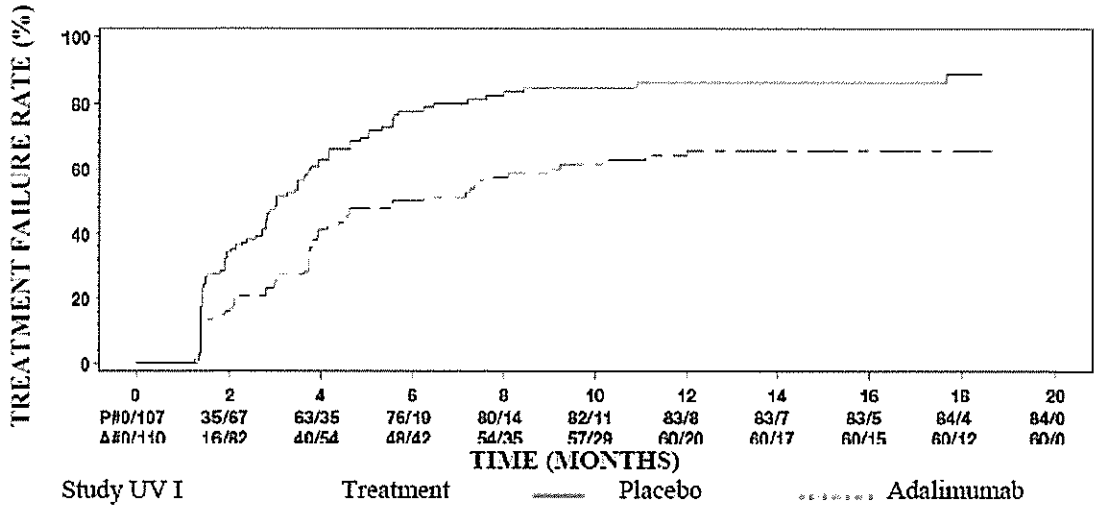
注：6 週時又は 6 週時以降に発生した治療の不成功（試験 UV I），又は 2 週時又は 2 週時以降（試験 UV II）に発生した治療の不成功は事象としてカウントした。治療の不成功以外の理由で脱落した症例は脱落時点で打ち切り症例とした。

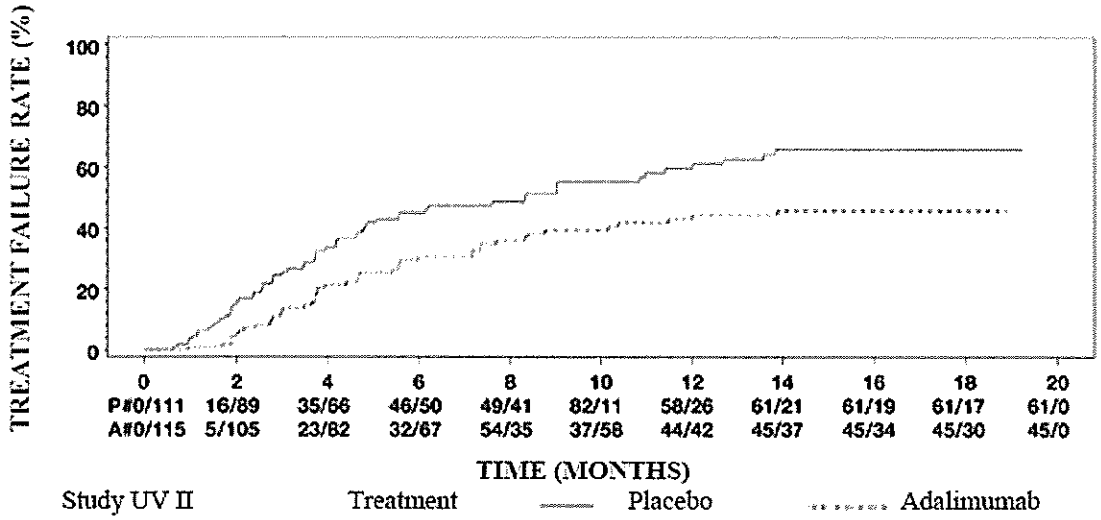
a 治療を要因とした比例ハザード回帰から得られたアダリムマブとプラセボを比較した場合の HR

b ログランク検定から得られた両側検定の p 値

c NE = 推定不能。リスクがある被験者のうち，イベントが発生した被験者は半数未満であった。

図 1.　6 週（試験 UV I）時，又は 2 週（試験 UV II）時，又はそれ以降の治療不成功発生までの期間を要約したカプラン・マイヤー曲線





注：P#＝ プラセボ（事象数/リスクのある数）；A#＝HUMIRA（事象数/リスクのある数）。

試験 UV I において，治療の不成功の各構成要素についてプラセボと比較した場合にアダリムマブに有利な統計的有意差が観察された。試験 UV II では視力についてのみ統計的有意差が観察されたが，その他の構成要素は数値的にアダリムマブに有利な結果となった。

QOL

視力関連機能について患者が報告する効果は，どちらの試験でもNEI VFQ-25を使用して測定された。Humiraは大多数のサブスコアで数値的に有利な結果を示し，試験UV Iでは視覚全般，眼痛，近見障害，心の健康，及び合計スコアに関して統計的な有意差が示され，試験UV IIでは視覚全般及びメンタルヘルスに統計的な有意差が示された。視力関連性の効果については，試験UVIでは色覚，試験UV IIでは色覚，周辺視，近見障害においてHumiraに統計的な有意差は示されなかった。

免疫原性

抗アダリムマブ抗体の生成はクリアランスの増加及びアダリムマブの効果の減弱に関連する。抗アダリムマブ抗体の存在と有害事象の相互関係は明らかではない。

RA試験I，II，IIIは6ヵ月から12ヵ月の間，複数時点において，抗アダリムマブ抗体の測定を行った。主要な試験において，抗アダリムマブ抗体はアダリムマブの治療患者の58/1053例（5.5%）を示し，プラセボにおいては2/370例（0.5%）であった。MTXを併用していない患者においては12.4%，MTXに加えて投与した場合は0.6%であった。

4-17歳の多関節型若年性特発性関節炎患者では，アダリムマブで治療された171例中27例（15.8%）において，抗アダリムマブ抗体が確認された。MTXを併用しない患者では，86例中22例（25.6%），MTXにアダリムマブを追加した患者では85例中5例（5.9%）に認められた。

腱付着部炎関連関節炎患者では，アダリムマブで治療された46例中5例（10.9%）において，抗アダリムマブ抗体が確認された。MTXを併用しない患者では，22例中3例（13.6%），MTXにアダリムマブを追加した患者では24例中2例（8.3%）に認められた。

関節症性乾癬患者では，アダリムマブで治療された376例中38例（10%）において，抗アダリムマブ抗体が確認された。MTXを併用しない症例では13.5%（24/178例），MTXを併用した場合は7%（14/198例）であった。

強直性脊椎炎の患者では，アダリムマブで治療された204例中17例（8.3%）で抗アダリムマブ抗体が確認された。MTXと併用していない患者において，頻度は8.6%（16/185例），MTXに加えた場合5.3%（1/19例）であった。

クローン病患者では269例中7例（2.6%），潰瘍性大腸炎患者では487例中19例（3.9%）において抗アダリムマブ抗体が検出された。

成人乾癬患者では，アダリムマブ単独投与920例中77例（8.4%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

離脱及び再治療試験において，アダリムマブ長期単独投与の成人尋常性乾癬患者では，再治療後のアダリムマブ抗体率（11/482 例，2.3%）は，離脱前（11/590 例，1.9%）と類似していた。

小児乾癬患者では，0.8 mg/kg アダリムマブ単独投与 38 例中 5 例（13%）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の化膿性汗腺炎患者において，アダリムマブで治療した患者の 10/99 名（10.1%）において抗アダリムマブ抗体が検出された。

中程度から重度の活動性小児クローン病の患者においては，アダリムマブを投与した患者における抗アダリムマブ抗体率は 3.3%であった。

非感染性ぶどう膜炎患者において，アダリムマブで治療した患者の 4.8%（12/249 名）に抗アダリムマブ抗体が検出された。

免疫原性の評価は製品に特有のものであるため，抗体の割合を他の製品と比較するのは，適切でない。

小児

European Medicines Agency は，関節リウマチ，関節症性乾癬，強直性脊椎炎及び非感染性ぶどう膜炎の小児患者を対象とした Humira の全ての臨床試験結果の義務的提出を見送っている（小児の使用情報の 4.2 参照）。

また，European Medicines Agency は，複数の潰瘍性大腸炎及び化膿性汗腺炎の小児患者を対象とした Humira の臨床試験結果の義務的提出を延期している（小児の使用情報の 4.2 参照）。

5.2 薬物動態学的特性

吸収及び分布

アダリムマブ 40 mg を単回皮下投与したとき，アダリムマブの吸収及び分布は緩やかであり，血清中濃度は投与後約 5 日目に最高濃度に達した。40 mg の用量で単回皮下投与した 3 試験から推定したアダリムマブの絶対的生物学的利用率の平均値は 64%であった。0.25-10 mg/kg の用量範囲でアダリムマブを単回静脈内投与したとき，濃度は用量に比例していた。0.5 mg/kg（-40 mg）の用量で投与したときのクリアランスは 11-15 mL/hr，分布容積（V_{ss}）は 5-6 L の値を示し，最終相の半減期は平均で約 2 週間であった。関節リウマチ患者数例から採取した滑液中のアダリムマブ濃度は血清中濃度の 31-96%の範囲であった。

関節リウマチ成人患者に Humira 40 mg 隔週皮下投与したときの定常状態における平均トラフ濃度は，それぞれ約 5 μg/mL（MTX との併用なし）及び 8-9 μg/mL（MTX との併用）であった。20，40，80 mg の用量で隔週及び週 1 回皮下投与したときの定常状態における血清中トラフ濃度は，用量にほぼ比例して上昇した。

4-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に，Humira 24 mg/m^2（最大用量 40 mg まで）を隔週皮下投与した時の定常状態（測定は 20-48 週）での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は，アダリムマブ単独投与で 5.6 ± 5.6 μg/mL（102%CV），MTX との併用で 10.9 ± 5.2 μg/mL（47.7%CV）であった。

Humira 24 mg/m^2 を投与した，2-4 歳未満又は 4 歳以上で体重 15 kg 未満の多関節型若年性特発性関節炎患者における定常状態での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は，アダリムマブ単独投与で 6.0 ± 6.1 μg/mL（101%CV），MTX との併用で 7.9 ± 5.6 μg/mL（71.2%CV）であった。

6-17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者に，Humira 24 mg/m^2（最大用量 40 mg まで）を隔週皮下投与した時の定常状態（測定は 24 週）での血清中アダリムマブ平均トラフ濃度は，アダリムマブ単独投与で 8.8 ± 6.6 μg/mL，MTX との併用で 11.8 ± 4.3 μg/mL であった。

成人乾癬患者において，単独療法としてアダリムマブ 40 mg 隔週投与中，定常状態における平均トラフ濃度は 5 μg/mL であった。

慢性尋常性乾癬の小児患者に Humira 0.8 mg/kg（最大用量は 40 mg/回）隔週皮下投与したときの定常状態における平均アダリムマブトラフ濃度（± SD）は，7.4 ± 5.8 μg/mL（79% CV）であった。

化膿性汗腺炎患者に対して Humira を 0 週時に 160mg，2 週時に 80mg 投与したところ，血清アダリムマブのトラフ濃度は，2 週時と 4 週時にはおよそ 7～8 μg/mL に達した。12 から 36 週時にわたる定常状態のトラフ値の平均は，アダリムマブ 40mg を毎週投与した間はおよそ 8～10 μg/mL であった。

0 週時の Humira 80 mg に続き，2 週時に 40 mg を負荷投与したクローン病患者において，導入期間中の血清中アダリムマブ トラフ濃度は約 5.5 μg/mL であった。0 週時で Humira 160 mg 続いて 2 週時にて 80 mg を負荷投与したクローン病患者は，導入期間中の血清中アダリムマブ トラフ濃度約 12 μg/mL であった。維持療法の用量 Humira 40 mg を隔週継続投与したクローン患者は，定常状態における平均トラフ濃度は約 7 μg/mL であった。

中等症から重症の小児クローン病患者において，非盲検のアダリムマブ導入用量は体重カットオフ 40 kg により，初回及び 2 週時に 160/80 mg 又は 80/40 mg であった。4 週時において，患者は体重により通常用量（隔週 40/20 mg）又は低用量（隔週 20/10 mg）の維持療法グループに 1:1 でランダム化された。4 週時の平均血清中アダリムマブトラフ濃度（± SD）は，≥ 40 kg（160/80 mg）の患者で 15.7 ± 6.6 μg/mL，< 40 kg（80/40 mg）の患者で 10.6 ± 6.1 μg/mL であった。

ランダム化療法を受けた患者において，52 週時の平均アダリムマブトラフ濃度（± SD）は，通常用量群で 9.5 ± 5.6 μg/mL，低用量群で 3.5 ± 2.2 μg/mL であった。平均トラフ濃度は 52 週間アダリムマブ隔週療法を受けた患者で維持された。用量を隔週から毎週投与に増量した患者においては，52 週時の平均血清中アダリムマブ濃度（± SD）は，15.3 ± 11.4 μg/mL（40/20 mg，毎週）及び 6.7 ± 3.5 μg/mL（20/10 mg，毎週）であった。

0 週時の負荷用量 Humira 160 mg に続き，2 週時に Humira 80 mg を投与した潰瘍性大腸炎患者において，導入期間中の血清中アダリムマブトラフ濃度は約 12 μg/mL であった。維持用量 Humira 40 mg を隔週投与した潰瘍性大腸炎患者において，定常状態における平均トラフ濃度は約 8 μg/mL であった。

ぶどう膜炎患者に対し，0 週時にアダリムマブ 80 mg を初回投与し、その後アダリムマブ 40 mg を 1 週時から隔週投与した場合，定常状態濃度の平均値は約 8～10 μg/mL となった。

排泄

1300 例を超える関節リウマチ患者のデータの母集団薬物動態解析から，体重の増加に伴いアダリムマブの見かけのクリアランスが高くなる傾向が認められた。体重補正後では，性別，年齢はアダリムマブのクリアランスにほとんど影響を及ぼさなかった。抗アダリムマブ抗体（AAA）が検出された患者では，遊離のアダリムマブ（AAA に結合していないアダリムマブ）血清中濃度は低い濃度を示した。肝臓，腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

肝臓，腎臓機能障害

Humiraは肝臓，腎臓機能障害患者における試験は実施していない。

5.3 非臨床安全性データ

単回投与毒性，反復投与毒性及び遺伝毒性の試験から，非臨床データにおいて，ヒトでの特別な有害性を懸念する結果は得られていない。

カニクイザルを用いて 0，30，100 mg/kg（9-17 匹/群）における，胚-胎児発生毒性及び周産期発生試験が実施され，アダリムマブは胎児に対して有害な影響を示さなかった。

アダリムマブの発がん性試験及び標準的な受胎能及び出生後の毒性試験については，アダリムマブがげっ歯類 TNF と十分な交差反応を示さないために適切な評価モデルが無いこと及びげっ歯類においてはアダリムマブの中和抗体が発現することから，いずれの試験も実施されていない。

6. 薬剤の特徴

6.1 添加物リスト

マンニトール
クエン酸一水和物
クエン酸ナトリウム
リン酸二水素ナトリウム二水和物
リン酸水素二ナトリウム二水和物
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
水酸化ナトリウム
注射用水

6.2 配合禁忌

適合性試験を行っていないため，この薬剤は他の薬剤と混ぜてはいけない。

6.3 有効期間

2 年

6.4 保存における注意

2-8℃（冷蔵）で保管すること。冷凍しないこと。遮光のためシリンジは外箱の中に保管すること。

単回投与用 Humira プレフィルドシリンジは，25℃ 以下の温度で最長 14 日間保管することができる。シリンジは遮光下で保管するものとし，14 日以内に使用しない場合は必ず廃棄すること。

6.5 容器の種類と内容

プランジャーストッパー（ブロモブチルゴム）及び針シールド（熱可塑性エラストマー）付き針の付いた単回使用プレフィルドシリンジ（type 1 ガラス）Humira 40 mg 注射溶液患者用：

包装には；

- 1 ブリスター中に，1 プレフィルドシリンジ（0.8 mL 滅菌溶液），アルコールパッド 1 枚
- 1 ブリスター中に，2 プレフィルドシリンジ（0.8 mL 滅菌溶液），各々アルコールパッド 1 枚
- 1 ブリスター中に，4 プレフィルドシリンジ（0.8 mL 滅菌溶液），各々アルコールパッド 1 枚
- 1 ブリスター中に，6 プレフィルドシリンジ（0.8 mL 滅菌溶液），各々アルコールパッド 1 枚

全パックサイズが販売されているわけではない。

6.6 廃棄における注意

Humira 40 mg 注射溶液は保存剤を含まない。そのため，地域の規制に従い，未使用の製品及び廃棄物は廃棄すること。

7. 市販承認取得者

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

8. 承認番号

EU/1/03/256/002
EU/1/03/256/003
EU/1/03/256/004
EU/1/03/256/005

9. 最初の承認日/承認の更新日

最初の承認日：2003 年 9 月 8 日
最新の更新日：2008 年 9 月 8 日

10. 文書の改訂日

〔年/月〕

本医薬品に関する詳細情報は，European Medicines Agency のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で入手可能である。

添付文書：患者情報
Humira 小児用バイアル注射液 40 mg/0.8 mL
アダリムマブ

本添付文書には重要な情報が含まれているので、Humira 使用前にこの添付文書をよく読むこと。

- 添付文書は大切に保管すること。再度読む必要があるかもしれない。
- Humira 投与開始前と治療中に患者が知っておかなくてはいけない安全情報が記載されたカード（Patient Alert Card）が医師から渡される。このカードを保管すること。
- 質問がある場合は医師や薬剤師に聞くこと。
- Humira は個々の患者のみに処方されるものである。病気の兆候が似ていても，他の患者に勝手に Humira を譲渡しないこと。
- 副作用が生じた場合は，医師又は薬剤師に連絡すること。副作用には，この添付文書に記載されていない，可能性のある副作用も含む（4 項参照）。

添付文書に記載されている項目：

1. Humira について，その効能
2. Humira を使用する前に知っておくべきこと
3. Humira の使用方法
4. 可能性のある副作用
5. Humira の保管方法
6. 内容物及びその他の情報

1. Humira について，その効能

Humira は有効成分としてアダリムマブ（選択的免疫抑制薬）を含有する。Humira は 2-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎，6-17 歳の小児腱付着部炎関連関節炎及び 6-17 歳の小児クローン病の治療目的に使用され，これらの疾患による炎症の進行を抑える。有効成分は，細胞培養によって作製されたヒトモノクローナル抗体（アダリムマブ）である。モノクローナル抗体とは他のたん白質に特異的に結合するたん白質である。アダリムマブは，多関節型若年性特発性関節炎，腱付着部炎関連関節炎及びクローン病のような炎症性疾患において高濃度に存在するたん白質［腫瘍壊死因子（TNFα）］に特異的に結合する。

<u>多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎</u>

多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎は炎症性疾患である。

Humira は多関節型若年性特発性関節炎及び腱付着部炎関連関節炎の治療目的に使用される。まず，MTX 等他の抗リウマチ薬を使用すること。これらの薬剤で効果が十分でない場合，Humira を使用すること。

小児クローン病

クローン病は消化管の炎症性疾患である。Humira は 6-17 歳の小児クローン病の治療目的に使用される。患者には，まず他の薬剤を使用すること。他の薬剤では十分な効果が見られない場合，クローン病の徴候と症状緩和のため，Humira を使用すること。

小児尋常性乾癬

尋常性乾癬は，皮膚が赤くなり，薄片状で，銀色の苔癬状で覆われた状態である。乾癬は、皮膚の産生細胞の増加につながる身体の免疫システムの問題によって引き起こされると考えられている。

Humira は局所療法及び光線療法で効果不十分，又は適切でない場合の 4-17 歳の小児及び青年の治療に使用される。

2. Humira を使用する前に知っておくべきこと

以下の場合は Humira を使用しないこと：

- アダリムマブや，その他，Humira 含有成分にアレルギー反応がある場合（6 項に一覧を記載）。
- 活動性結核を含む高度の感染症にかかっている場合（ "警告及び使用上の注意" の項を参照）。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患のような感染症の症状がある場合には医師に報告すること。
- 中等症から重症の心疾患がある場合。心臓に高度な障害がある，若しくはあった場合には医師に報告すること（ "警告及び使用上の注意" の項を参照）。

警告及び使用上の注意

Humira を使用する前に担当医師又は薬剤師に連絡すること。

- 胸部圧迫感，喘鳴，めまい，腫れ，発疹などの症状を伴うアレルギー反応が見られる場合，Humira の投与を中断し，直ちに医師に報告すること。
- （下腿潰瘍のような）長期又は限局性の感染症を含む感染症に感染している場合には，Humira 投与前に医師に相談すること。不確かな場合も，医師に相談すること。
- Humira 投与中は感染症にかかりやすくなる可能性がある。肺機能に障害がある場合には，リスクが増加する可能性がある。これらの感染症は重篤で，結核，ウイルス，真菌，寄生虫又は細菌による感染症又は他の日和見感染症及び敗血症を含み，まれに命に関わることがある。発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患のような症状がある場

合には医師に報告することが重要である。医師は Humira の一時的な中止を勧めることもある。

- Humira 治療中の患者において，結核に感染した報告例があるので，Humira 投与前に患者の結核の徴候と症状を医師は確認すること。病歴の詳細，胸部 X 線，ツベルクリン反応検査も確認すること。Patient Alert Card に，これら検査の実施について記載すること。以前に結核に感染したことがある，又は，結核患者と接触があった場合には医師に報告すること。患者が結核の予防的治療を受けていたとしても，治療中に結核を発症することがある。結核の症状（長く続く咳，体重の減少，倦怠，微熱）がある，又は，治療中又は治療後に他の感染症の症状が発現した場合には直ちに医師に報告すること。
- ヒストプラスマ症，コクシジオイデス症又はブラストミセス症などの真菌感染症が流行している地域に住む又は旅行する場合，医師に相談すること。
- 反復性感染症の既往又は感染症のリスクを高める他の疾患がある場合，医師に相談すること。
- B 型肝炎ウイルスキャリアである，又は，活動性 B 型肝炎ウイルス，又は，B 型肝炎ウイルスに感染している危険性があると考える場合には医師に報告すること。医師は HBV の検査を行うこと。Humira は，B 型肝炎ウイルスキャリア患者において，B 型肝炎の再燃を引き起こすことがある。まれに，他の免疫抑制剤と併用している場合には特に，B 型肝炎ウイルスの再燃が致死的になることがある。
- 発熱，外傷，けん怠感，歯科疾患のような感染症の症状がある場合には医師に報告することが重要である。
- 外科手術又は歯科治療を受ける予定がある場合には，医師に Humira を投与していることを伝えること。医師は一時的に Humira の投与中断を勧めることがある。
- 多発性硬化症等の脱髄疾患の場合，Humira を投与すべきか，又は投与を継続すべきか医師の判断が必要である。視力の変化，手足の脱力，又は体の何らかの部分に麻痺又はぴりぴりとする感覚のような症状が現れた場合はすぐに医師に報告すること。
- ワクチンによっては感染を引き起こす可能性があり，Humira 投与中に投与すべきではない。ワクチン接種前に医師に相談すること。多関節型若年性特発性関節炎の患者においては，Humira による治療前に現行の予防接種のガイドラインに従った全ての予防接種を受けることを推奨する。妊娠中に Humira を投与した場合，妊娠中の最後の投与から約 5 ヵ月間まで，乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要であり，それにより乳児がワクチンをいつ接種できるか判断できる。
- 軽症の心不全があり Humira による治療を行っている場合，医師は心不全の状態を注意深く観察しなければならない。重症な心疾患を患っている又は患ったことのある場合には，医師に報告することが重要である。心不全の新たな症状の発現又は悪化（息切れ，足のむくみなど）がみられた場合は，直ちに医師に相談すること。医師が Humira を投与すべきか判断する。
- 感染防御や止血の役割を果たす血球が十分に作製できない可能性がある患者がいる。熱が長く続く，アザがある，簡単に出血する，顔色が悪い等の症状がある場合には直ちに医師に報告すること。医師は治療を中断するかどうかを決定する。

- Humira や他の TNF 遮断薬を使用している小児及び成人患者において，ある種のがんをまれに発現することがある。長期にわたり重症な関節リウマチを患っている患者では，リンパ腫（リンパ系に影響を及ぼすがんの一種）及び白血病（血液及び骨髄に影響を及ぼすがんの一種）の発症が平均リスクより高くなる。Humira を投与している場合には，リンパ腫，白血病又はその他のがんを発症するリスクが高くなる可能性がある。まれに，Humira 投与の患者において，特異的な重症のリンパ腫が報告されている。これらのうち，アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与していた患者がいた。Humira とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを併用している場合は医師に報告すること。さらに，Humira 投与の患者において，非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。投与中又は投与後に新たな皮膚障害又は症状が変化した場合には，医師に報告すること。
- 他の TNF 遮断薬で治療している特別な肺疾患，慢性閉塞性肺疾患（COPD）の患者において，リンパ腫以外の癌を発現することがある。COPD 若しくは，ヘビースモーカーの患者は，TNF 遮断薬での治療が適切かどうか医師と相談すること。

小児及び青年

- ワクチン接種：Humira の使用前に，できる限り全てのワクチン接種を受けておくこと。
- 多関節型若年性特発性関節炎を有する 2 歳未満の小児には，Humira を投与してはならない。

その他の薬剤と Humira

他の薬剤の投与を受けているか，最近他の薬剤を投与された場合，又は受ける可能性がある場合は，医師又は薬剤師に連絡すること。

Humira は MTX 又は DMARDs（スルファサラジン，ヒドロキシクロロキン，レフルノミド，注射用金製剤）又はステロイド又は非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）を含む鎮痛剤と併用できる。

有効成分 anakinra 又はアバタセプトを含有する薬剤と Humira を併用してはいけない。質問がある場合は医師に確認すること。

飲食物と Humira

Humira は皮下投与用であるため，飲食物は本剤に影響しない。

妊婦と授乳婦

Humira の妊婦への影響は不明である。よって，妊婦への Humira の使用は推奨されない。Humira 治療中及び Humira 治療後少なくとも 5 ヵ月間は避妊をするようにすること。妊娠した場合は，医師に相談すること。

アダリムマブが母乳中に分泌されるかは不明である。

授乳期の母親は Humira 治療中及び治療後最低 5 ヵ月間は授乳を止めること。妊娠中に Humira を投与した場合，乳児は感染症にかかるリスクが高くなる可能性がある。乳児がワクチンを接種する前に，乳児の医師及び他の医療専門家に妊娠中の Humira 投与を報告することは重要である（詳細はワクチンの項を参照）。

妊娠している可能性がある場合又は妊娠を計画している場合は，この薬剤の投与前に医師又は薬剤師に相談すること。

運転と機器の操作
Humira は運転又は機械操作能に対して，わずかに影響を及ぼすことがある。Humira 投与後，クラクラする及び視覚障害が起こることがある。

3. Humira の使用方法

医師又は薬剤師の処方どおりに Humira を投与すること。説明について不明な点又は質問は医師又は薬剤師に確認すること。

多関節型若年性特発性関節炎

2-12 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に対する推奨用量は，小児の身長及び体重に基づく。

13-17 歳の多関節型若年性特発性関節炎患者に対する推奨用量は，アダリムマブ 40 mg の隔週投与。

腱付着部炎関連関節炎の小児

6-17 歳の腱付着部炎関連関節炎患者に対する推奨用量は，小児の身長及び体重に基づく。

クローン病の小児又は青年

体重 40 kg 未満の小児又は青年

通常用量は，初回投与 40 mg 続いて 2 週時に 20 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，0 週時で 80 mg（1 日 2 回に分けて投与），2 週時で 40 mg 投与が可能である。

その後，通常用量は隔週 20 mg。症状次第では，頻度を 20 mg 週 1 回投与へ増加できる。

体重 40 kg 以上の小児又は青年

通常用量は，初回投与 80 mg 続いて 2 週時に 40 mg 投与。より速やかな効果が必要な場合，0 週時で 160 mg（1 日 4 回に分けて投与若しくは連続 2 日間で 2 回ずつ投与），2 週時で 80 mg 投与が可能である。

その後，通常用量は隔週 40 mg。症状次第では，頻度を 40 mg 週 1 回投与へ増加できる。

40 mg 全量を処方される患者では，40 mg ペン及び 40 mg プレフィルドシリンジも使用できる。

尋常性乾癬の小児及び青年

4-17 歳の尋常性乾癬患者に対する推奨用量は，小児の体重に基づく。医師が適切な使用量を指示。

投与方法及び投与経路
Humira は皮膚の下に注入（皮下注射）して投与する。

準備と Humira の投与方法：
以下に Humira の投与方法を説明する。この説明をよく読み，段階的に従うこと。自己投与の方法及び投与量について，医師又はそのアシスタントから説明を受けること。投与方法を確実に理解するまで投与を行わないこと。適切な訓練のあと，自己又は家族や友人に手伝ってもらい投与すること。

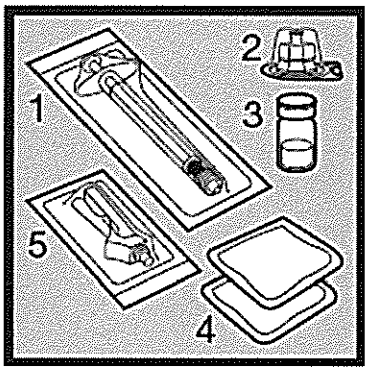
以下に記載されているステップを行わない場合，コンタミネーションの原因となり，感染症につながる可能性がある。

同じシリンジ又はバイアルに他の薬剤と混ぜないこと。

1) 投与準備

- 適切な投与量を確認すること。投与量が分らない場合には，中止し，詳しい指示を求めて医師に連絡すること。
- 針容器又は廃棄用特殊容器が必要である。又は，医師，看護師又は薬剤師から説明を受けること。台の上に容器を置く。

- 手をよく洗うこと。
- シリンジ 1 本，バイアル補助器具 1 個，バイアル 1 個，アルコールパッド 2 枚及び針 1 本を含む 1 箱を取り出す。次回の注射の注射剤の箱がもうひとつある場合には，すぐに冷蔵庫に保管すること。
- 使用する箱に記載されている使用期限を確認すること。使用期限の切れているものは使用しないこと。
- 清浄な場所に，以下のものを準備すること。まだ個装から取り出さないこと。
  - 1 mL シリンジ 1 本（1）
  - バイアル補助器具 1 個（2）
  - 小児用 Humira 注射用バイアル 1 個（3）
  - アルコール消毒綿 2 枚（4）
  - 針 1 本（5）

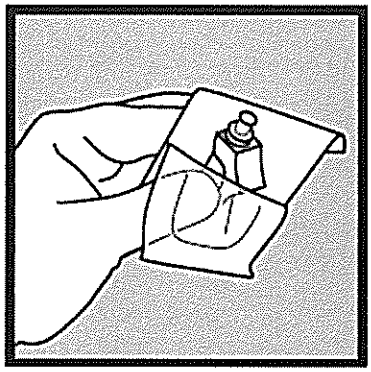


- Humira は無色透明の液体である。濁り，変色又は液体に破片又は粒子がある場合には，使用しないこと。

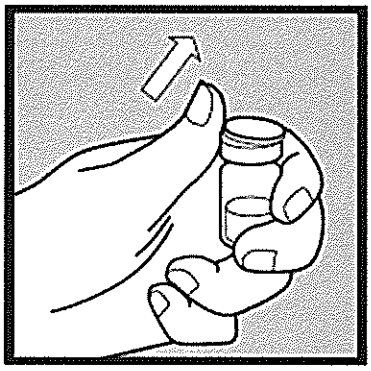
2) Humira 投与量を準備する

全般的な取り扱い概要：注射が終わるまで廃棄物を捨ててはいけない。

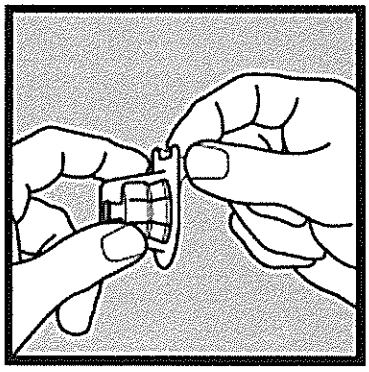
- 黄色のシリンジコネクターに近い端から包装を一部剥がして針を準備する。黄色のシリンジコネクターが出るくらいまで包装を剥がす。包装の透明な方を上にして包装を置く。



- バイアルからバイアルストッパーの上面の白色プラスティックキャップを取り外す。

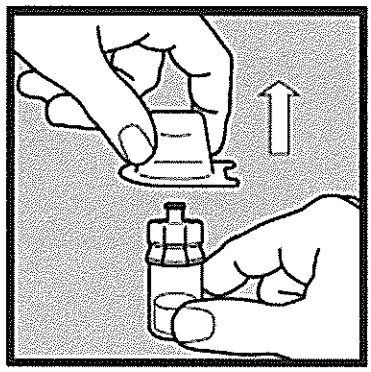


- アルコール消毒綿 1 枚でバイアルストッパーを拭く。アルコール消毒綿で拭いた後はバイアルストッパーを触ってはいけない。
- バイアル補助器具のカバーを剥がす。バイアル補助器具は取り出してはいけない。



- バイアルストッパーを上にしてバイアルを持つ。
- 透明な包装の中のバイアル補助器具をバイアルストッパーにパチンと音がするまで押し込みバイアル補助器具を取り付ける。

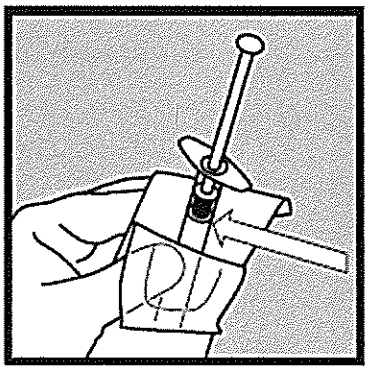
- 補助器具がバイアルに取り付けられたのを確認し，バイアル補助器具の包装を取り外す。
- 清浄な場所に，バイアル補助器具が付いたバイアルを置く。バイアルが倒れないように注意する。バイアル補助器具は触ってはいけない。

- 白色プランジャーロッドに近い端から包装を一部剥がしてシリンジを準備する。
- 白色プランジャーロッドが出るくらいまで透明な包装を剥がす。包装からシリンジは取り出さないこと。
- シリンジの包装を持ち，白色プランジャーロッドを規定投与量を 0.1 mL 超えるまでゆっくりと引く（例，規定投与量が 0.5 mL の場合には，0.6 mL まで白色プランジャーロッドを引く）。規定投与量に関係なく 0.9 mL を超えてはいけない。
- 以降のステップで規定投与量にセットする。
- 白色プランジャーロッドを完全にシリンジから外してはいけない。

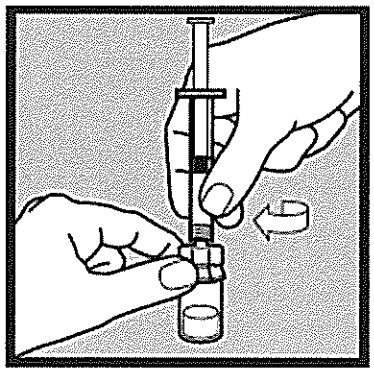
注：

白色プランジャーロッドが完全にシリンジから外れた場合は，シリンジを廃棄し，交換のため Humira の供給者に連絡をする。白色プランジャーロッドを再挿入しないこと。

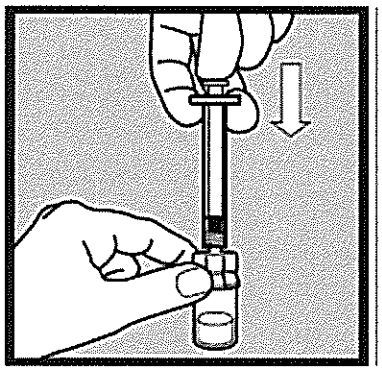


- 包装からシリンジを取り外す際に白色プランジャーロッドを使用してはいけない。シリンジの目盛りが付いた部分を持ち，包装からシリンジを取り出す。シリンジは置いてはいけない。

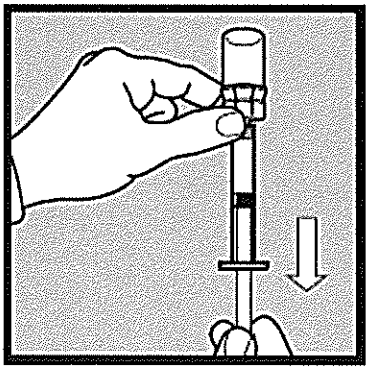
- しっかりとバイアル補助器具を持ち，シリンジの先端をバイアル補助器具に挿入し，固定するまで片手で時計回りにシリンジを回す。堅く締めすぎてはいけない。



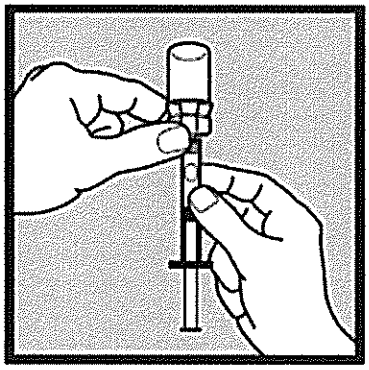
- バイアルを持ち，白色プランジャーロッドを下まで押す。このステップは正確な投与量を得るために重要である。白色プランジャーロッドを持ったまま，バイアとシリンジを逆さまにする。



- 規定投与量を 0.1 mL 超えるまで白色プランジャーロッドをゆっくりと引く。このステップは正確な投与量を得るために重要である。ステップ 4 の投与量の準備で規定投与量をセットする。規定投与量が 0.5 mL の場合には，白色プランジャーロッドを 0.6 mL まで引く。液剤がバイアルからシリンジに入っているのを確認する。



- 液剤をバイアルに戻すために白色プランジャーロッドを押す。再度，白色プランジャーロッドを規定投与量を 0.1 mL 超えたところまでゆっくりと引く。この工程は正確な投与量を取るため及び液剤の気泡及び空隙を防ぐために重要である。ステップ 4 の投与量の準備で規定投与量にセットする。

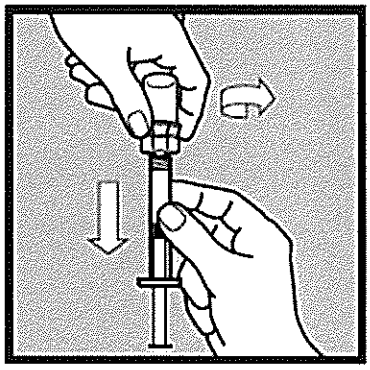


- シリンジの中の液剤に気泡及び空隙が残っている場合には，このプロセスを最大 3 回まで繰り返す。シリンジは振ってはいけない。

注：

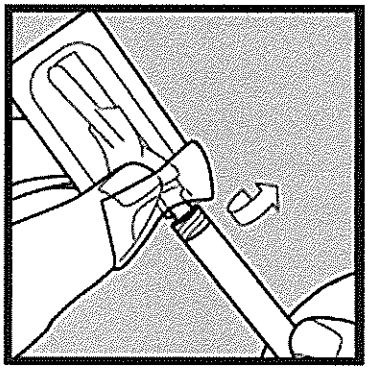
白色プランジャーロッドが完全にシリンジから外れてしまった場合には，シリンジを廃棄し，交換のため Humira 供給者に連絡をする。白色プランジャーロッドを再挿入しないこと。

- シリンジの目盛りが付いた部分を持ってまっすぐになった状態にしたまま，バイアル補助器具を反対の手でねじって外すことでバイアルとバイアル補助器具を外す。バイアルをバイアル補助器具と一緒にシリンジから外すこと。シリンジの先端は触ってはいけない。



- シリンジの先端近くに大きい気泡及び空隙がある場合には，液体がシリンジの先端から出るまで，白色プランジャーロッドをゆっくり押す。規定投与量を超えて白色プランジャーロッドを押してはいけない。
- 例，規定投与量が 0.5 mL の場合には，0.5 mL を超えて白色プランジャーロッドを押してはいけない。

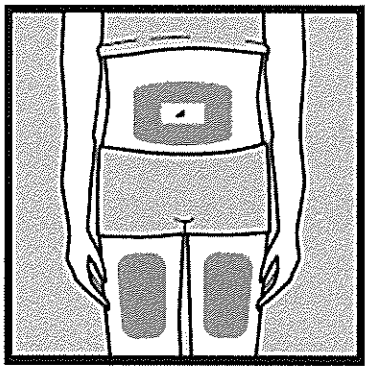
- シリンジ内の液体の残りが少なくとも規定投与量あることを確認する。残量が規定投与量よりも少ない場合には，シリンジは使用せず，提供者に連絡すること。
- もう一方の手で，黄色シリンジコネクターを下にし針包装を手に取る。
- シリンジを上に向けたまま，シリンジの先端を黄色シリンジコネクターに挿入する。安定するまで，図の矢印で示すようにシリンジを回す。針はシリンジに接続されている。



- 針の包装を外す。透明な針キャップは外してはいけない。
- 清浄な場所にシリンジを置く。注射部位及び投与量の準備を行う。

3) 注射部位の選択及び準備

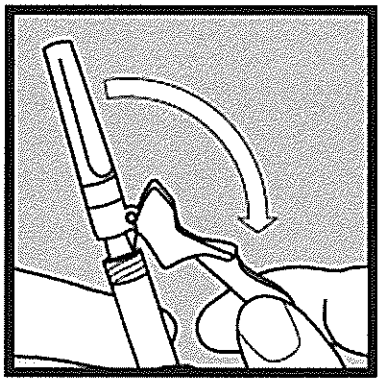
- 腹部又は大腿部に注射部位を選択する。前回の注射部位と同じ部位で行ってはいけない。
- 新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも 3 cm 離すこと。



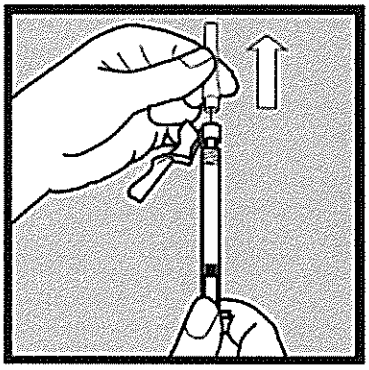
- 皮膚に発赤，アザ，硬結が見られる部位に注射しないこと。これらの症状は感染症の可能性があるため，医師に連絡すること。
- 感染の可能性を減らすために，残りのアルコールパッドで投与部位を拭き取る。注射前に，この部分を再び触らないこと。

4) 投与量の準備

- 針を上に向けてシリンジを持つ。
- 片方の手で，ピンク色の針カバーをシリンジの方へひっくり返す。



- 片方の手で，透明な針のキャプを垂直方向に真っすぐ引き抜く。

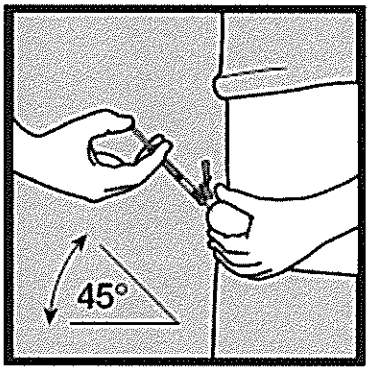


- 針は無菌である。
- 針は触らないこと。
- 透明な針のキャップを外した後は，シリンジを置いてはいけない。
- 決して針に再度キャップをしない。
- 針を上に向けて量がはっきりと見えるように目の高さにシリンジを持つ。液剤が目に入らないように注意する。
- 規定投与量を再確認する。
- シリンジ内の液剤量が規定投与量になるまで，白色プランジャーロッドを徐々にシリンジに押す。白色プランジャーロッドを押している間に，余剰分の液体が針から出てくる場合がある。針及びシリンジを拭いてはいけない。

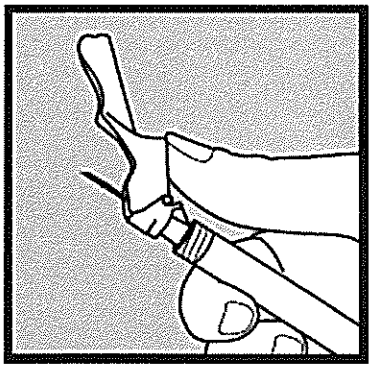
Humira を注射する

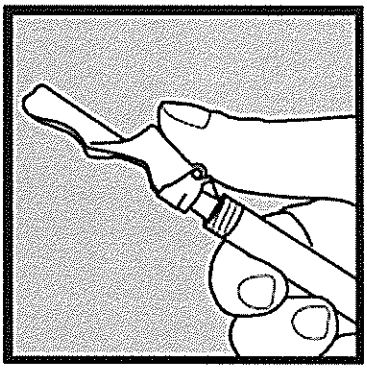
- 片方の手で，皮膚の清拭部分をそっとつまみ，しっかりと保持する。

- もう一方の手で，皮膚に対して約 45 度の角度でシリンジを保持する。
- 1 回のすばやい動作で皮膚内へ針を押す。
- 皮膚から手を放す。
- シリンジが空になるまで，白色プランジャーロッドを押し，液を注射する。
- シリンジが空になったら，針を挿入した時と同じ角度を保ちながら，皮膚から針を抜く。



- ゆっくりと針にピンク色の針カバーをして，針のついたシリンジを置く。
- 決して針に再度透明の針キャップをしないこと。





- ガーゼを使って注射部位を 10 秒間圧迫すること。少量の出血は見られることがある。注射部位をこすらないこと。必要であれば絆創膏を使うこと。

廃棄

- 針容器又は廃棄用特殊容器が必要である。又は，医師，看護師又は薬剤師から説明を受けること。
- 針のついたシリンジ，バイアル及びバイアル補助器具を廃棄用特殊容器に入れる。これらを通常の家庭用ごみに入れてはいけない。
- シリンジ，針，バイアル及びバイアル補助器具は決して再使用しないこと。
- 廃棄用の容器は，常に小児の手の届かない，目につかない場所に置くこと。

- その他の全ての使用済みの物は通常の家庭用ごみに捨てる。

過剰投与してしまった場合：

誤って Humira 液剤を過剰投与してしまった場合，又は医師の説明より多い頻度で Humira を投与してしまった場合，その旨医師に連絡すること。空であっても，Humira の外箱及びバイアルを必ず持っていくこと。

投与量が少なかった場合：

誤って Humira 液剤を少なく投与してしまった場合，又は医師又は薬剤師の説明より少ない頻度で Humira を投与してしまった場合，その旨医師又は薬剤師に連絡すること。空であっても，Humira の外箱及びバイアルは必ず持っていくこと。

Humira の投与を忘れてしまった場合：

投与を忘れてしまった場合，思い出した時点ですぐに Humira を投与すること。その後，当初のスケジュールどおりに次回の投与を行うこと。

Humira の投与を中止する場合：

Humira の投与中止は，医師と相談して判断すること。投与を中止すると症状が再発する可能性がある。

Humira の使用について更なる質問などがある場合には医師や薬剤師に聞くこと。

4. 可能性のある副作用

他の全ての薬剤と同様，Humira も副作用があるが，全ての患者に副作用が現れるわけではない。多くの副作用は軽度から中等度である。しかし重篤で治療を必要とする場合がある。Humira の最後の投与後，少なくとも４ヵ月までは副作用が現れる可能性がある。

次に気がついたら直ちに医師に報告すること。

- 高度の発疹，蕁麻疹，又はその他のアレルギー反応
- 顔，手，足のむくみ
- 呼吸や嚥下困難
- 運動時，安静時の息切れ又は肢のむくみ

次に気がついたら，可能な限り速やかに医師に報告すること。

- 発熱，悪心，外傷，歯の疾患，排尿時の灼熱痛等 感染症の症状
- 脱力感，疲労感

- 咳嗽
- 刺痛
- 無感覚
- 複視
- 上下肢の麻痺
- 治癒していない瘤又は潰瘍
- 持続性発熱，あざ，出血，蒼白など血液障害を示唆する症状及び徴候

上記の症状はHumira投与中にみられた次の副作用の徴候である：

Very Common（≥1/10患者）
- 注射部位反応（疼痛，腫脹，発赤又はかゆみを含む）
- 気道感染症（風邪，鼻水，副鼻腔炎及び肺炎を含む）
- 頭痛
- 腹痛
- 嘔気嘔吐
- 発疹
- 筋骨格系疼痛

Common（≥1/100-<1/10患者）
- 重篤な感染症（敗血症及びインフルエンザを含む）
- 皮膚感染症（蜂巣炎及び帯状疱疹を含む）
- 耳の感染症
- 口腔感染（歯の感染症及びヘルペスを含む）
- 生殖管感染
- 尿路感染
- 真菌感染
- 関節感染
- 良性腫瘍
- 皮膚癌
- アレルギー反応（季節性アレルギーを含む）
- 脱水症
- 情緒の変化（鬱を含む）
- 不安神経症
- 不眠感
- 刺痛，穿痛感，無感覚等感覚障害

- 片頭痛
- 坐骨神経痛（下背部痛及び下肢痛を含む）
- 視覚障害
- 眼の炎症
- 眼瞼の炎症及び眼部腫脹
- めまい
- 鼓動の高まり感
- 高血圧
- 顔面紅潮
- 血腫
- 咳
- ぜんそく
- 息切れ
- 胃腸出血
- 消化不良（膨満，胸焼け）
- 酸の逆流疾患
- 乾燥症候群（ドライアイ，口内乾燥を含む）
- そう痒
- かゆみを伴う発疹
- あざ
- 皮膚の炎症（湿疹を含む）
- 手足の爪の割れ
- 発汗の増加
- 脱毛
- 乾癬の発症又は悪化
- 筋攣縮
- 血尿
- 腎障害
- 胸痛
- 浮腫
- 発熱
- 出血又はあざのリスクを上げる血小板の減少
- 治癒障害

Uncommon（≥ 1/1000-< 1/100 患者）

- 日和見感染症（結核及び病気への抵抗力が低下した時に起こる他の感染症を含む）

- 神経系の感染症（ウイルス性髄膜炎を含む）
- 眼の感染
- 細菌感染
- 憩室炎（大腸の炎症及び感染）
- 癌
- リンパ系に影響を及ぼす癌
- 黒色腫
- 肺，皮膚及びリンパ節に影響する免疫障害（サルコイドーシスが最も多い）
- 血管炎（血管の炎症）
- 振戦
- 神経障害
- 脳卒中
- 複視
- 難聴，耳鳴
- 結滞のような心拍の不規則な感じ
- 息切れ又は足首の腫脹を起こす可能性のある心臓の障害
- 心臓発作
- 主幹動脈壁の嚢，静脈の炎症及び血栓，血管閉塞
- 息切れを引き起こす肺疾患（炎症を含む）
- 肺塞栓症（肺動脈閉塞）
- 胸水（胸膜腔内部の異常な液体貯留）
- ひどい腹痛又は背部痛を引き起こす膵臓の炎症
- 嚥下困難
- 顔面浮腫
- 胆嚢炎症，胆石
- 脂肪肝
- 寝汗
- 瘢痕
- 異常な筋破壊
- 全身性エリテマトーデス（皮膚，心臓，肺，関節及び他の器官の炎症を含む）
- 睡眠の中断
- インポテンス
- 炎症

Rare（≥ 1/10000-< 1/1000 患者）

- 白血病（血液及び骨髄を侵す癌）

- ショックを伴う重度のアレルギー反応
- 多発性硬化症
- 神経障害（視神経の炎症及び筋力低下，知覚異常，腕及び上半身の刺痛を起こす可能性のあるギラン・バレー症候群）
- 心臓のポンプ機能の停止
- 肺線維症（肺の瘢痕化）
- 腸穿孔
- 肝炎
- B 型肝炎の再燃
- 自己免疫性肝炎（自身の免疫機構に起因する肝炎）
- 皮膚血管炎（皮膚の血管の炎症）
- スティーブンス・ジョンソン症候群（初期症状は，倦怠感，発熱，頭痛及び発疹を含む）
- アレルギー反応による顔面浮腫
- 多形性紅斑（炎症性皮膚発疹）
- ループス様症候群

Not known（データから頻度を推定することができない）

- 肝脾 T 細胞リンパ腫（まれな血液の癌で，死に至ることが多い）
- メルケル細胞癌（皮膚癌の一種）
- 肝不全
- 皮膚筋炎と呼ばれる症状の悪化（筋力低下を伴う皮膚発疹としてみられるもの）

Humira の使用に伴う副作用には，症状を呈さないものや血液検査でのみ発見されるものもある。該当する副作用は以下のとおり。

Very Common（≥ 1/10 患者）

- 白血球数の測定値が低い
- 赤血球数の測定値が低い
- 血中脂質の増加
- 肝酵素上昇

Common（≥ 1/100-< 1/10 患者）

- 白血球数の測定値が高い
- 血小板数の測定値が低い
- 血中尿酸の増加

- 血中ナトリウム異常
- 血中カルシウムの測定値が低い
- 血中リン酸の測定値が低い
- 高血糖
- 乳酸脱水素酵素の測定値が高い
- 血中自己抗体検出

Rare（≥ 1/10000-< 1/1000 患者）
白血球数，赤血球数，血小板数の測定値が低い

Not known（データから頻度を推定することができない）
- 肝不全

副作用の報告

副作用が生じた場合は，医師又は薬剤師に連絡すること。副作用には，この添付文書に記載されていない，可能性のある副作用も含む。

また，副作用は，付録 V に記載した各国の副作用報告システムにより直接報告することもできる。副作用の報告は，この薬剤の安全性に関する情報をより多く提供する上で役立つものである。

5. Humira の保管方法

小児の手の届かない，目につかないところに保管すること。

使用期限の過ぎた Humira バイアルは使用しないこと。使用期限はラベル / ブリスター / 箱に EXP：のあとに記載されている。使用期限は，記載されている月の月末までである。

2-8°C で冷蔵保存すること。凍結してはならない。
遮光のためバイアルは外箱の中に保管すること。

薬剤は，下水に流したり家庭用ごみとして廃棄したりしないこと。使用しない薬剤の廃棄方法については，医師又は薬剤師に確認すること。そうすることで環境の保護につながる。

6. 内容物及びその他の情報

Humira に含まれる成分

有効成分はアダリムマブである。
その他，マンニトール，クエン酸一水和物，クエン酸ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム二水和物，リン酸水素二ナトリウム二水和物，塩化ナトリウム，ポリソルベート 80，水酸化ナトリウム，注射用水が含まれる。

医薬品は 0.8 mL 投与中にナトリウム 1 mmol（23 mg）未満を含むので，本質的にはナトリウムイオンを含まない。また，保存剤を含まない。

Humira バイアルの外観及び箱の中身

Humira 40 mg 注射液は，バイアルに入っており，0.8 mL の液体にアダリムマブ 40 mg が溶解している無菌溶液である。

Humira バイアルはアダリムマブ溶液の入ったガラス製バイアルである。1 包装には 1 バイアル，空の滅菌注射用シリンジ 1 本，針 1 本，バイアル補助器具 1 本，アルコールバッド 2 枚を各々含む 2 箱が入っている。

Humira は，プレフィルドシリンジ又はプレフィルドペンもある。

製造販売業者：
AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
United Kingdom

製造業者：
Abbott Biotechnology GmbH
Max-Planck-Ring 2
D-65205 Wiesbaden
Germany

及び

AbbVie Biotechnology GmbH
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germany

Humira に関する情報は，製造販売会社の現地代理人までご連絡ください。