

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMIRA 20 mg/0,2 mL Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör
Steril

UYARI

Diğer TNF blokerlerinde olduğu gibi, HUMIRA kullanan hastalarda (Klinikte sıklıkla yaygın veya akciğer dışı tutulum gösterenler de dahil) tüberküloz vakaları gözlenmiştir. Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa HUMIRA tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Hastalar tüberkülin deri testi yapılarak inaktif (latent) tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. İnaktif tüberküloz enfeksiyonu için tüberkülin deri testi yapılırken, hasta daha önce Bacille Calmette-Guerin (BCG) ile aşılanmış olsa dahi, 5 mm veya daha yüksek indurasyon boyutu pozitif olarak kabul edilmelidir. İnaktif tüberküloz teşhis edilen hastalarda HUMIRA tedavisine başlanmadan önce yerel öneriler doğrultusunda uygun bir anti-tüberküloz profilaksisi yapılmalıdır.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde

Her bir kullanıma hazır enjektör, 20 mg /0,2 mL adalimumab içerir.

Adalimumab “Chinese Hamster Ovary” hücrelerinde üretilen bir rekombinant insan monoklonal antikorudur.

Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

Bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca karşı yetersiz yanıt alınan 2-17 yaşları arasındaki çocuklar ve adolesanlarda HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde, aktif poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit tedavisi için endikedir. HUMIRA

metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (monoterapideki etkililik için bkz. bölüm 5.1). HUMIRA, 2 yaşından küçük çocuklarda araştırılmamıştır.

Entezit ile ilişkili artrit

HUMIRA, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren veya konvansiyonel tedaviye intoleransı olan 6 yaş ve üzerindeki hastalarda, entezit ile ilişkili artritin tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1)

Pediyatrik Crohn Hastalığı

HUMIRA, primer beslenme tedavisi, kortikosteroid ve bir immünomodülatör içeren konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt alınan ya da bu tedaviyi tolere edemeyen veya bu tür tedavilerin kontrendike olduğu pediyatrik hastalarda (6 ila 17 yaş) şiddetli aktif Crohn hastalığı tedavisi için endikedir.

Pediyatrik plak psöriyazis

HUMIRA, topikal ve geleneksel sistemik (siklosporin, metotreksat) tedaviler veya fototerapiye yeterli cevap vermeyen ya da uygun aday olmayan 4 yaş ve üzeri çocuklarda ve ergenlerdeki şiddetli kronik plak psöriyazisin tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Üveit

HUMIRA, 2 yaşından itibaren konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt vermiş olan veya tolere edemeyen ya da konvansiyonel tedavilerin uygun olmadığı pediyatrik hastalarda enfeksiyöz olmayan, kronik anterior üveit tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HUMIRA tedavisi, HUMIRA'nın endike olduğu hastalıkların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologların HUMIRA ile tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmanla görüşmeleri önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4). HUMIRA ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

Enjeksiyon tekniği konusunda eğitilen hastalar, doktor tarafından uygun bulunursa ve doktor takibi ile HUMIRA enjeksiyonlarını kendileri yapabilirler.

HUMIRA ile tedavi sırasında, eş zamanlı diğer tedavilerin (örn., kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanlar) optimize edilmesi gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Jüvenil idiyopatik artrit

2 yaş ve üzerinde poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit olan 2 yaş üzeri hastalar için önerilen HUMIRA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 1). HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır. HUMIRA, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Tablo 1. Poliartiküler Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalar için HUMIRA Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
10 kg - 30 kg arası	20 mg iki haftada bir
≥ 30 kg	40 mg iki haftada bir

Eldeki veriler, klinik yanıtın genellikle 12 haftalık tedavi içinde sağlandığını göstermektedir. Bu zaman diliminde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam edilmesi dikkatli bir şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

Bu endikasyonda 2 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

Entezit ile ilişkili artrit

Entezitle ilişkili artritli olan 6 yaş ve üzerindeki hastalar için önerilen HUMIRA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 2). HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır. HUMIRA, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Tablo 2. Entezit ile İlişkili Artritli Olan Hastalar için HUMIRA Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
15 kg - 30 kg arası	20 mg iki haftada bir
≥ 30 kg	40 mg iki haftada bir

HUMIRA ile entezit ile ilişkili artritli olan 6 yaşından küçük hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik Crohn hastalığı

Crohn hastalığı olan 6-17 yaş arasındaki hastalar için önerilen HUMIRA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 3). HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. HUMIRA, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Tablo 3. Crohn Hastalığı Olan Pediyatrik Hastalar için HUMIRA Dozu

Hasta Ağırlığı	İndüksiyon Dozu	4. Haftada Başlayan İdame Dozu
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">0. Haftada 40 mg ve 2. Haftada 20 mg Tedaviye daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, daha yüksek indüksiyon dozu kullanımıyla advers olay riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli davranılarak aşağıdaki doz kullanılabilir: <ul style="list-style-type: none">0. Haftada 80 mg ve 2. Haftada 40 mg	<ul style="list-style-type: none">İki haftada bir 20 mg
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">0. Haftada 80 mg ve 2. Haftada 40 mg Tedaviye daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, daha yüksek indüksiyon dozu kullanımıyla advers olay riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli davranılarak aşağıdaki doz kullanılabilir: <ul style="list-style-type: none">0. Haftada 160 mg ve 2. Haftada 80 mg	<ul style="list-style-type: none">İki haftada bir 40 mg

Tedaviye yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, HUMIRA doz sıklığının haftada bire çıkarılması yarar sağlayabilir:

- < 40 kg: haftada bir 20 mg
- ≥ 40 kg: haftada bir 40 mg

12. haftada yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam edilmesi dikkatli bir şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

Bu endikasyonda 6 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

Pediyatrik plak psöriyazis

Pediyatrik plak psöriyazisli 4-17 yaş arasındaki hastalar için önerilen HUMIRA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 4). HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. HUMIRA, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Tablo 4. Plak Psöriyazisli Pediyatrik Hastalar için HUMIRA Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
15 kg - 30 kg arası	20 mg'lik başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra verilmeye başlanan iki haftada bir 20 mg
≥ 30 kg	40 mg'lik başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra verilmeye başlanan iki haftada bir 40 mg

16. haftada yanıt vermeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

HUMIRA ile tekrar tedaviye devam edilirse, doz ve tedavi süresi yukarıdaki kılavuz bilgilerine göre uygulanmalıdır.

Plak psöriyazisli pediyatrik hastalarda HUMIRA'nın güvenliliği ortalama 13 ay için değerlendirilmiştir.

Bu endikasyonda 4 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

Pediyatrik Üveit

2 yaşından itibaren üveit hastası çocuklar için önerilen HUMIRA dozu vücut ağırlığına dayanmaktadır (Bakınız Tablo 5). HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. HUMIRA, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da bulunabilir.

Pediyatrik üveitte, metotreksat ile eş zamanlı tedavi haricinde HUMIRA tedavisi ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Tablo 5. Pediyatrik Üveit Hastaları için HUMIRA Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
< 30 kg	metotreksat ile kombine olarak iki haftada bir 20 mg
≥ 30 kg	metotreksat ile kombine olarak iki haftada bir 40 mg

HUMIRA tedavisine başlanırken, idame tedaviden bir hafta önce 30 kg'ın altındaki hastalar için 40 mg'lık bir yükleme dozu ya da 30 kg'ın üzerindeki hastalar için 80 mg'lık bir yükleme dozu uygulanabilir. 6 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA yükleme dozu kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır (bkz Bölüm 5.2)

HUMIRA'nın 2 yaşından küçük çocuklarda bu endikasyonda kullanımı mevcut değildir.

Uzun süreli aralıksız tedavi ile ilgili yarar ve risklerin yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (bkz Bölüm 5.1)

Uygulama Şekli:

HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla uzman bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılır. Detaylı uygulama şekli, ambalajın içindeki kullanma talimatında sunulmaktadır.

HUMIRA, farklı yitilik ve formlarda da mevcuttur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği

HUMIRA bu popülasyonlarda araştırılmamıştır. Herhangi bir doz önerisi yapılamaz.

4.3.Kontrendikasyonlar

HUMIRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Adalimumaba veya ilacın içerdiği yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda, bölüm 6.1'de listelenmiştir.
- Aktif tüberküloz veya sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonların varlığında (bölüm 4.4'e bakınız).
- Orta dereceli veya şiddetli kalp yetmezliği durumlarında (NYHA[New York Heart Association] sınıfı III/IV) (bölüm 4.4'e bakınız).

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri Enfeksiyonlar

TNF-antagonistleri alan hastalar ciddi enfeksiyonlara daha fazla açıktır. Akciğer fonksiyon yetmezliği enfeksiyon gelişme riskini arttırabilir. Hastalar bu nedenle, HUMIRA tedavisinden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra, tüberküloz da dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. Adalimumabın eliminasyonu dört aya kadar uzayabildiğinden, izlemeye bu dönem boyunca devam edilmelidir.

HUMIRA ile tedavi, kronik ya da lokalize enfeksiyonlarda dahil olmak üzere aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınan dek tedavi başlatılmamalıdır.

Tüberküloza maruz kalmış hastalarda ve tüberküloz ya da histoplazmoz, koksidioidomikoz veya blastomikoz gibi endemik mikozlara ilişkin riskin yüksek olduğu bölgelere seyahat etmiş hastalarda, tedaviye başlamadan önce HUMIRA ile tedavinin risk ve yararları tartılmalıdır (Bkz. *Diğer fırsatçı enfeksiyonlar*).

HUMIRA tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon gelişen hastalar yakından izlenmelidir ve tam bir tanısal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bir hastada yeni bir ciddi enfeksiyon veya sepsis geliştiğinde HUMIRA uygulaması kesilmelidir ve enfeksiyon kontrol altına alınan dek uygun antimikrobiyal veya antifungal tedavi başlatılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda veya hastada enfeksiyona predispozisyon yaratan, eş zamanlı immünoşüpresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğu, doktorlar HUMIRA kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

Ciddi enfeksiyonlar

HUMIRA almakta olan hastalarda, sepsis de dahil olmak üzere, bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, parazitik, viral ve listeriyozis, lejyonellozis ve pnömosistis gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlardan kaynaklanan ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda görülen diğer ciddi enfeksiyonlar arasında; pnömoni, piyelonefrit, septik artrit ve sepsis yer almaktadır. Enfeksiyonlara bağlı hastaneye yatış ve ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.

Tüberküloz

HUMIRA almakta olan hastalarda reaktivasyon ve yeni başlayan tüberküloz da dahil olmak üzere, tüberküloz ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu bildirimler arasında, akciğer ve akciğer dışı (dissemine) durumlar yer almıştır.

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce bütün hastalar gerek aktif, gerekse inaktif ("latent") tüberküloz enfeksiyonu yönünden değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişide tüberküloz hikayesi veya daha önce aktif tüberkülozu olan hastalar ile temas öyküsü ve önceki ve/veya halen sürmekte olan immünoşüpresif tedavileri dahil ayrıntılı bir tıbbi değerlendirme içermelidir. Bütün hastalarda uygun tarama testleri (tüberkülin deri testi ve akciğer röntgeni) yapılmalıdır (yerel öneriler uygulanabilir). Bu testlerin yürütülme şekli ve sonuçlarının hasta uyarı kartları üzerine kaydedilmesi önerilir. Doktorlara, özellikle ağır hastalığı olan veya bağışıklığı bozulmuş hastalarda yalancı negatif tüberkülin deri testi sonucu alınma riski hatırlatılmalıdır.

Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa HUMIRA tedavisine başlanmamalıdır (bölüm 4.3'e bakınız).

Aşağıda belirtilen tüm durumlarda tedavinin fayda/risk oranı dikkatli değerlendirilmelidir.

İnaktif tüberküloz kuşkusu olması halinde, tüberküloz tedavisinde uzman olan bir hekime danışılmalıdır.

İnaktif tüberküloz bulunan hastalarda HUMIRA tedavisine başlanmadan önce yerel öneriler doğrultusunda uygun bir anti-tüberküloz profilaksi tedavisine başlanmalıdır.

İnaktif tüberküloz için test sonucu negatif olan ama tüberküloz enfeksiyonu açısından çeşitli veya belirgin riski bulunan hastalarda ve yeterli tedavi uygulamasının doğrulanmadığı,

önceden geçirilmiş aktif ya da inaktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda da HUMIRA tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz profilaksi tedavisi düşünülmelidir.

HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz profilaksisi uygulanmasına karşın tüberküloz reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Daha önce başarılı bir şekilde aktif tüberküloz tedavisi görmüş olan bazı hastalarda, HUMIRA ile yapılan tedavi sırasında yeniden tüberküloz gelişmiştir.

Hastalar HUMIRA ile tedavi sırasında ya da tedaviden sonra, tüberküloz enfeksiyonunu düşündüren bulgular/semptomlar (örn. inatçı öksürük, güçten düşme/kilo kaybı, düşük dereceli ateş, isteksizlik) ortaya çıktığında doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

HUMIRA uygulanan hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar dahil fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlar, TNF-antagonistleri uygulanan hastalarda her zaman teşhis edilememiştir, bu da uygun tedavinin gecikmesine ve bazen fatal olgulara neden olmuştur.

Ateş, kırıklık, kilo kaybı, terleme, öksürme, dispne ve/veya pulmoner infiltrasyon veya eşlik ettiği eden şok olan veya olmayan diğer ciddi sistemik hastalıkları oluşan hastalarda invazif bir fungal enfeksiyon varlığından şüphelenilmeli ve HUMIRA uygulaması derhal durdurulmalıdır. Bu hastalarda teşhis ve empirik antifungal terapi uygulaması, invazif fungal enfeksiyonlu hastaların tedavisinde uzman bir doktora danışılarak gerçekleştirilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu

HUMIRA dahil, TNF antagonisti kullanan ve hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan hastalarda (örn. yüzey antijen pozitif) hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı olgular fatal sonuçlanmıştır. HUMIRA tedavisine başlamadan önce hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Hepatit B enfeksiyonu pozitif bulunan hastalar için hepatit B tedavisinde uzman bir hekime danışılması önerilmektedir.

HUMIRA tedavisine ihtiyaç duyulan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesinden sonra bir kaç ay süreyle aktif HBV enfeksiyonunun bulgu ve semptomları bakımından yakından izlenmelidir. HBV taşıyıcısı hastalarda TNF antagonisti tedavisiyle birlikte, HBV reaktivasyonunu önleme amaçlı antiviral tedavi uygulaması konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda HUMIRA tedavisi durdurulmalı ve efektif antiviral tedavi ile birlikte uygun bir destek tedavisine başlanmalıdır.

Nörolojik olaylar

HUMIRA dahil TNF antagonistleri, nadir olgularda, multipl skleroz ve optik nörit gibi santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarının ve Guillain Barré dahil periferik demiyelinizan hastalıkların yeni başlangıcı ya da bu hastalıkların klinik semptomları ve/veya radyografik bulgularının alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına HUMIRA tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda HUMIRA kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalı; bu hastalıklardan herhangi birisinin gelişmesi halinde HUMIRA kullanımının durdurulması düşünülmelidir. Orta üveit ve santral demiyelinizan hastalıklar arasında bilinen bir ilişki bulunmaktadır. Enfeksiyöz olmayan orta üveitli hastalarda, önceden var olan veya gelişmekte olan santral demiyelinizan hastalıkların değerlendirilmesi için HUMIRA tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli olarak nörolojik muayene gerçekleştirilmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

Klinik çalışmalar sırasında HUMIRA uygulaması ile ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiştir. Klinik çalışmalar sırasında HUMIRA ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonlar yaygın olarak bildirilmemiştir. HUMIRA uygulamasından sonra anafilaksi de dahil olmak üzere ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon gelişirse HUMIRA uygulaması derhal kesilerek uygun tedaviye başlanmalıdır.

İmmünosüpresyon

HUMIRA ile tedavi edilen 64 romatoid artrit hastasıyla yapılan bir çalışmada, gecikmiş tipte hipersensitivitenin baskılanması, immünooglobülin düzeylerinin baskılanması veya efektör T-, B-, NK-hücrelerinin, monosit/makrofajların ve nötrofillerin sayılarında değişme olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmamıştır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

TNF-antagonistleri ile yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, TNF-antagonistleri verilen hastalarda kontrol hastalarına kıyasla lenfoma da dahil olmak üzere daha fazla sayıda malignite olgusu gözlenmiştir. Ancak bunlar seyrek olarak ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası döneminde, TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda lösemi olguları bildirilmiştir. Uzun bir geçmişe sahip, yüksek derecede aktif, enflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında, arka planda lenfoma ve lösemi varlığı riski artmaktadır; bu durum ise risk tahminini zorlaştırmaktadır. Günümüzdeki bilgiler ışığında, bir TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda olası bir lenfoma ya da diğer malignitelerin gelişme riski dışlanamamaktadır.

TNF-antagonisti ile tedavi edilen (tedavi başlangıcı ≤ 18 yaş) çocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına dek olanlar) arasında, bazıları ölümcül olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı lenfoma olurken, diğer vakalar genellikle immünosüpresyon ile bağlantılı nadir maligniteler de dahil olmak üzere, çeşitli diğer maligniteler olmuştur. TNF-antagonistleri ile tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde malignite gelişmesi riski göz ardı edilemez.

HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde seyrek olarak T hücreli lenfoma teşhis edilmiştir. Nadir görülen bir tür olan bu T hücreli lenfoma, çok agresif bir seyre sahiptir ve genelde ölümcüldür. HUMIRA ile görülen bu hepatosplenik T hücreli lenfoma vakalarının bazıları, inflamatuvar bağırsak hastalığı için HUMIRA ile eş zamanlı azatioprin veya 6-merkaptopürin kullanılan genç erişkinlerde görülmüştür. Azatioprin veya 6-merkaptopürin ile HUMIRA kombinasyonunun neden olabileceği potansiyel risk dikkatlice düşünülmelidir. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişim riski dışlanamaz (Bkz. Bölüm 4.8).

Malignite öyküsü olan ya da HUMIRA kullanırken malignite gelişen ve tedaviye devam edilen hastaları içeren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle böyle hastalarda HUMIRA tedavisi düşünülürken daha dikkatli olunmalıdır (Bölüm 4.8'e bakınız).

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar ve özellikle geniş kapsamlı immünosüpresif tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan psöriyazis hastaları, non-melanoma cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Melanoma ve Merkel hücreli karsinoma da adalimumab dahil TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.8).

Bir başka anti-TNF antagonisti olan infliksimabın kullanımının değerlendirildiği, orta ve ağır dereceli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda tespit amaçlı olarak gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, kontrol grubu hastalar ile karşılaştırıldığında, infliksimab uygulanan hasta grubunda daha çok akciğer veya baş ve boyunda olmak üzere maligniteler bildirilmiştir. Bütün hastalarda yoğun sigara içme hikayesi vardı. Bu nedenle KOA hastalarında yoğun sigara içilmesi nedeniyle malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF antagonisti kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Güncel veriler ışığında, adalimumab tedavisinin displazi gelişimi veya kolon kanseri geliştirme riskini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Yüksek displazi veya kolon karsinoması riski olan (örneğin; uzun süreli ülseratif kolit veya primer sklerozan kolanjit hastaları) veya önceden displazi ya da kolon karsinoması geçmişi olan tüm ülseratif kolit hastalarında, tedaviden önce ve hastalık süresince düzenli aralıklarla displaziye yönelik tarama yapılmalıdır. Bu değerlendirme, yerel önerilere uygun bir şekilde gerçekleştirilecek kolonoskopi ve biyopsileri içermelidir.

TNF blokerlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (Akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Hematolojik reaksiyonlar

TNF bloke edici ajanlar ile seyrek olgularda aplastik anemi dahil pansitopeni bildirilmiştir. HUMIRA ile tıbbi açıdan önemli sitopeni (örn. trombositopeni, lökopeni) dahil olmak üzere, hematolojik sisteme ait advers olaylar bildirilmiştir. Bütün hastalara, HUMIRA kullanmakta iken kan diskrazilerini düşündürecek bulgu ve semptomlar (örn. inatçı ateş, bereler, kanama, solukluk) gelişmesi halinde hemen doktora başvurmaları öğütlenmelidir. Varlığı doğrulanmış önemli hematolojik anormalliklerin bulunduğu hastalarda, HUMIRA tedavisine son verilmesi düşünülmelidir.

Aşılamalar

Adalimumab veya plasebo ile tedavi edilen romatoid artritli 226 erişkin üzerinde yürütülen bir çalışmada, standart 23 valanlı pnömokok aşısına ve trivalan influenza virüs aşısına karşı benzer antikor yanıtları gözlenmiştir. HUMIRA almakta olan hastalarda canlı aşılar yoluyla enfeksiyonun ikincil iletimi konusunda veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalara, eğer mümkünse, HUMIRA tedavisine başlamadan önce güncel bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak tüm aşılarını tamamlamaları önerilmektedir.

HUMIRA tedavisindeki hastalar, canlı aşılar hariç, eş zamanlı aşı yaptırabilirler. Anne karnında adalimumab maruziyeti bulunan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı uygulaması önerilmemektedir.

Konjestif kalp yetmezliği

Başka bir TNF antagonisti ile yapılan bir klinik çalışmada konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlenmiştir. HUMIRA tedavisi gören hastalarda da konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı olgular görülmüştür. HUMIRA, hafif kalp yetmezliği (NYHA sınıfı I/II) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. HUMIRA, orta dereceli veya şiddetli kalp yetmezliğinde kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız). Konjestif kalp yetmezliği semptomları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda HUMIRA tedavisi kesilmelidir.

Otoimmün süreçler

HUMIRA ile tedavi otoimmün antikorların oluşmasına yol açabilir. Uzun dönemli HUMIRA tedavisinin otoimmün hastalık gelişmesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Eğer bir hastada HUMIRA tedavisinden sonra lupus benzeri sendromu düşündüren semptomlar gelişirse ve hasta çift-sarmallı DNA'ya karşı antikorlar yönünden pozitif ise, HUMIRA tedavisine daha fazla devam edilmemelidir (Bölüm 4.8'e bakınız).

TNF antagonistleri ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların birlikte uygulanması

Anakinra ve başka bir TNF antagonisti olan etanerseptin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyonlar görülmüş ve tek başına etanersept kullanımına göre ek bir yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra kombinasyon tedavisinde görülen advers olayların doğası nedeniyle, anakinra ve diğer TNF antagonistlerinin kombinasyonundan da benzer toksisiteler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, adalimumab ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5).

Adalimumabın diğer biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla (örn. anakinra ve abatasept) ya da diğer TNF antagonistleri ile eşzamanlı kullanımı, Ciddi enfeksiyonlar ve diğer farmakolojik etkileşimler de dahil olmak üzere olası enfeksiyon riski artışı nedeniyle önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.5).

Cerrahi

HUMIRA tedavisindeki hastalarda cerrahi prosedürlerle ilgili güvenilirlik deneyimi kısıtlıdır. Eğer bir cerrahi prosedür planlanıyorsa, adalimumab yarı-ömrünün uzun oluşu dikkate alınmalıdır. HUMIRA tedavisinde iken cerrahi işlem gereken bir hasta, enfeksiyonlar yönüyle yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. HUMIRA almakta iken artroplastik uygulanan hastalara ilişkin güvenilirlik deneyimi kısıtlıdır.

İnce barsak obstrüksiyonu

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamayan durumlarda, ameliyat gerektirebilecek sabit fibrotik striktür varlığı düşünülebilir. Mevcut veriler, HUMIRA'nın striktürlere neden olmadığını veya şiddetlendirmedeğini düşündürmektedir.

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HUMIRA ya monoterapi olarak ya da metotreksat ile eşzamanlı uygulandığı romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. HUMIRA metotreksat ile birlikte verildiğinde monoterapi şeklinde kullanıma kıyasla antikor oluşumu düşüktür (<%1). HUMIRA'nın metotreksat olmaksızın uygulanması, antikor oluşumunda artış, ayrıca adalimumabın klerensinde artma ve etkililiğinde azalma ile sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

HUMIRA ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 “TNF antagonistleri ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların birlikte uygulanması”).

HUMIRA ve abatasept kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4“TNF antagonistleri ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların birlikte uygulanması”).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik Popülasyon

HUMIRA ile tedavi edilen 65 yaş üstündeki hastalarda görülen ciddi enfeksiyon sıklığı (%3,7), 65 yaşının altındaki hastalardan daha yüksek (%1,5) olmuştur. Bazılarında ölümcül sonuçlar görülmüştür. Yaşlı hastaların tedavisinde enfeksiyon riskine özellikle dikkat edilmelidir.

Pediyatrik Popülasyon

Bakınız bölüm 4.4 “Aşılamalar”

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebeliği önlemek için etkili kontrasepsiyon önlemleri almaları ve bu önlemlere son HUMIRA enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle devam etmeleri kesinlikle önerilmektedir.

Gebelik dönemi

HUMIRA için gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli ve iyi-kontrollü çalışma yoktur. Gebelik döneminde HUMIRA'ya maruz kalmaya ilişkin mevcut klinik veriler sınırlıdır. Ancak hayvanlardaki üreme ve gelişim çalışmaları, insanlardaki yanıtları öngörebilmek için her zaman yeterli olmayacağı için çok gerekmedikçe gebelikte HUMIRA kullanılmamalıdır.

Maymunlarda yürütülen bir gelişimsel toksisite çalışmasında herhangi bir maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite göstergesi bulunmamıştır. Adalimumabın postnatal toksisitesine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

TNF- α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik sırasında verilen adalimumab yeni doğanda normal immün yanıtları etkileyebilir. Gebelik esnasında adalimumab kullanılması önerilmez.

Adalimumab, gebelik sırasında alındığında plasentadan bebeğin serumuna geçebilir. Sonuç olarak da bu bebeklerde enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Anne karnında adalimumab maruziyeti bulunan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı uygulaması önerilmemektedir.

Adalimumabın gebelik sırasında uygulanması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Adalimumabın insan sütüne geçip geçmediği veya oral alımdan sonra sistemik absorpsiyonu olup olmadığı bilinmemektedir.

Ancak, insan immüoglobulinleri insan sütüne geçtiğinden, anneler bebeklerini son HUMIRA enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle emzirmemelidir.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Adalimumabın fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HUMIRA'nın taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerine minör etkisi bulunabilir. HUMIRA uygulanmasını takiben vertigo ve görme yetmezliği görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8)

4.8.İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

HUMIRA, pivotal kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 60 aya veya daha fazla bir süre boyunca 9506 hasta üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmalar hastalık süresi kısa ya da uzun olan romatoid artrit (poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve entezitle ilişkili artrit) hastalarının yanı sıra aksiyal spondiloartrit (radyografik olarak AS kanıtı olmayan ankilozan spondilit ve aksiyal spondiloartrit) psöriyatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveit hastalarını kapsamaktadır. Pivotal kontrollü çalışmalar, HUMIRA uygulanan 6089 hasta ve kontrollü dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3801 hastayı kapsamaktadır.

Pivotal çalışmaların çift-kör, kontrollü dönemlerinde advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı, HUMIRA alan hastalar için %5,9 ve kontrol tedavisi alan hastalar için %5,4 olmuştur.

En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar, enfeksiyonlar (nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit), enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem, kaşıntı, kanama, ağrı ya da şişme), baş ağrısı ve kas-iskelet ağrısıdır.

HUMIRA için ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. HUMIRA gibi TNF-antagonistleri immün sistemi etkilemekte ve bu ajanların kullanımı, vücudun enfeksiyona ve kansere karşı olan savunmasını etkileyebilmektedir. HUMIRA kullanımı ile ayrıca, fatal ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlar (sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar ve TB dahil), HBV reaktivasyonu ve çeşitli maligniteler de (lösemi, lenfoma ve HSTCL dahil) bildirilmiştir.

Ciddi hematolojik, nörolojik ve otoimmün reaksiyonlar da bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar seyrek pansitopeni, aplastik anemi, merkezi ve periferik demiyelinizan olay bildirimlerini ve lupus, lupusla ilişkili bozukluklar ve Stevens-Johnson sendromu bildirimlerini içermektedir.

Pediyatrik popülasyon

Genel olarak, pediyatrik hastalardaki advers reaksiyonlar sıklık ve tip olarak yetişkin hastalarda görülenlere benzer olmuştur.

İstenmeyen Etkiler

Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır ve sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre Tablo 5'te gösterilmektedir çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $<1/1000$), çok seyrek ($<1/10000$) ve bilinmiyor (mevcut veriler ile

hesaplanamamaktadır). Her sıklık derecesi grubundaki istenmeyen olaylar, olayın şiddet düzeyinde azalma sırasına göre listelenmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyon listesi, çeşitli endikasyonlar arasında en sık görülme frekansını göstermektedir. İlave bilgilerin bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8. içerisinde yer alması durumunda, sistem organ sınıfı sütununda yıldız (*) işareti bulunmaktadır.

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları, (alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, sinüzit, farenjit, nazofarenjit ve herpes virüsüne bağlı pnömoni dahil)

Yaygın: Sistemik enfeksiyonlar (sepsis, kandidiyaz ve influenza dahil), intestinal enfeksiyonlar (viral gastroenterit dahil), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (paronişi, selülit, impetigo, nekrotizan fasiit ve herpes zoster dahil), kulak enfeksiyonları, oral enfeksiyonlar (herpes simpleks, oral herpes ve diş enfeksiyonları dahil), reproduktif sistem enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), fungal enfeksiyonlar, eklem enfeksiyonları

Yaygın olmayan: Nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidiyomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), bakteriyal enfeksiyonlar, göz enfeksiyonları, divertikülit ¹⁾

İyi ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil olmak üzere)*

Yaygın: Selim neoplazma, melanom hariç cilt kanseri (bazal hücre karsinomu ve skamöz cilt karsinomu dahil)

Yaygın olmayan: Lenfoma**, solid organ neoplazmalar (meme kanseri, akciğer neoplazması ve tiroid neoplazma dahil), melanom**

Seyrek: Lösemi¹⁾

Bilinmiyor: Hepatosplenik T-hücresi lenfoma¹⁾, Merkel hücresi karsinomu (cildin nöroendokrin karsinomu) ¹⁾

Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Çok yaygın: Lökopeni (nötropeni ve agranülositoz dahil), anemi

Yaygın: Lökositoz, trombositopeni

Yaygın olmayan: İdiyopatik trombositopenik purpura

Seyrek: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Yaygın: Aşırı duyarlılık, alerjiler (mevsimsel alerji dahil)

Yaygın olmayan : Sarkoidosis¹⁾, vaskülit

Seyrek : Anafilaksi¹⁾

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Yükselmiş lipid değerleri

Yaygın: Hipokalemi, yükselmiş ürik asit değerleri, anormal kan sodyum değerleri, hipokalsemi, hiperglisemi, hipofosfatemi, dehidratasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Mizaç değişikliği (depresyon dahil), anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları:*

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Parestezi (hipoastezi dahil), migren, sinir kökü sıkışması
Yaygın olmayan:	Serebrovasküler olay ¹⁾ (SVO), tremor, nöropati
Seyrek:	Multipl skleroz, demiyelinizan hastalıklar (örn; optik nörit, Guillain- Barré sendromu) ¹⁾

Göz hastalıkları

Yaygın:	Görme bozukluğu, konjonktivit, blefarit, gözde şişme
Yaygın olmayan:	Diplopi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:	Vertigo
Yaygın olmayan:	Sağırılık, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar*

Yaygın:	Taşikardi
Yaygın olmayan:	Miyokart enfarktüsü ¹⁾ , aritmi, konjestif kalp yetmezliği
Seyrek:	Kardiyak arrest

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Hipertansiyon, flushing, hematoma
Yaygın olmayan :	Vasküler arteriyel oklüzyon, tromboflebit, aortik anevrizma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar *

Yaygın:	Astım, dispne, öksürük
Yaygın olmayan:	Pulmoner embolizm ¹⁾ , interstisyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömonit, plevral efüzyon ¹⁾
Seyrek:	Pulmoner fibrosis ¹⁾

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Abdominal ağrı, bulantı ve kusma
Yaygın:	GI hemoraji, dispepsi, gastroözofajeal reflü hastalığı, sicca sendromu
Yaygın olmayan:	Pankreatit, disfaji, yüz ödemi
Seyrek:	Intestinal perforasyon ¹⁾

Hepatobiliyer hastalıklar*

Çok yaygın:	Karaciğer enzimlerinin artması
Yaygın olmayan:	Kolesistit ve kolelitiazis, hepatik steatoz, yükselmiş bilirubin değerleri
Seyrek:	Hepatit, hepatit B enfeksiyonunun tekrarlaması ¹⁾ , otoimmün hepatit ^{1)†}
Bilinmiyor:	Karaciğer yetmezliği ¹⁾

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın:	Döküntü (cilt döküntüsü) (eksfoliyatif raş dahil)
Yaygın:	Psöriyazisin yeni oluşması veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil) ¹⁾ , ürtiker, bere (purpura dahil), dermatit (egzama dahil), onikoklasis, hiperhidrozis, alopesi ¹⁾ , pruritus

Yaygın olmayan: Gece terlemesi, skar
Seyrek: Eritema multiforme¹⁾, Stevens-Johnson sendromu¹⁾, anjiödem¹⁾,
kütanöz vaskulit¹⁾
Bilinmiyor: Dermat Miyosit semptomlarının kötüleşmesi¹⁾

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı
Yaygın: Kas spazmları (kan kreatin fosfokinaz değerlerinin yükselmesi dahil)
Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz, sistemik lupus eritematozus
Seyrek: Lupus benzeri sendrom

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal yetmezlik, hematüri
Yaygın olmayan: Noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Eretil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde reaksiyon (enjeksiyon yeri eritemi dahil)
Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem, pireksi¹⁾ (ateş)
Yaygın olmayan: Enflamasyon

Laboratuvar tetkikleri

Yaygın: Koagülasyon ve kanama bozuklukları (uzamış aktive kısmi tromboplastin süresi dahil), pozitif oto antikor testi (çift sarmal DNA antikor dahil), yükselmiş kan laktat dehidrojenaz düzeyleri

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın: Yara yerinde iyileşmede gecikme

* Daha fazla bilgi için, 4.3, 4.4 ve 4.8 bölümlerine bakınız.

** Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir

¹⁾ Spontan bildirim verileri dahildir.

† Pazarlama sonrası dönemde TNF alfa inhibitörleri kullanan hastalarda seyrek otoimmün hepatit vakaları raporlanmıştır.

Üveit:

HUMIRA ile tedavi edilen üveit hastalarının güvenlik profili, HUMIRA'nın bilinen güvenlik profilleri ile tutarlıydı.

Seçilen istenmeyen etkilerin tanımı:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 12,9'unda enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem ve/veya kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme) görülmesine karşın plasebo ya da aktif kontrol alanların % 7,2'sinde bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Enfeksiyonlar

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1,51, plasebo ve aktif kontrol ajanı ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1,46 olmuştur. Enfeksiyonlar primer olarak nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit olmuştur. Hastaların çoğu enfeksiyon iyileştikten sonra HUMIRA tedavisine devam etmiştir.

Ciddi enfeksiyonların insidansı, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 0,04, plasebo ve aktif kontrol ajanı ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 0,03 olmuştur.

HUMIRA ile yürütülen kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar (nadiren ortaya çıkan fatal enfeksiyonlar dahil) arasında tüberküloz (miliyer ve akciğer dışı yerleşimler dahil) ve invazif fırsatçı enfeksiyonlar (örn; dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis, blastomikoz, koksidiyoidomikoz, pnömosistis, kandidiyazis, aspergillozis ve listeriyozis) bulunmaktadır. Tüberküloz olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk sekiz ay içerisinde görülmüştür ve latent hastalığın yeniden ortaya çıkışını yansıtabilirler.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Jüvenil idiyopatik artrit (poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit ve entezite bağlı artrit) hastalarındaki bir HUMIRA çalışmaları sırasında 655,6 hasta yılına maruz kalan 249 pediyatrik hastada malignite gözlenmemiştir. Buna ilaveten, pediyatrik Crohn hastalığı hastalarında yapılan HUMIRA çalışmaları sırasında 498,1 hasta yılına maruz kalan 192 pediyatrik hastada hiçbir malignite gözlenmemiştir. Kronik plak psöriyazisli pediyatrik hastalar ile gerçekleştirilen 80 hasta yıllık bir HUMIRA çalışması sırasında 77 pediyatrik hastada herhangi bir malignite gözlemlenmemiştir.

Erişkin orta derecede ile şiddetli aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik ankilozan spondilit kanıtı bulunmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn Hastalığı, ülseratif kolit ve psöriyazis hastalarında en az 12 haftalık pivotal HUMIRA çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında, lenfoma ve melanoma-dışı deri kanseri dışındaki maligniteler, HUMIRA tedavisindeki 5291 hastada 1000 hasta yılı başına 6,8 (4,4; 10,5) oranında (%95 güven aralığı); buna karşın 3444 kontrol hastasında 1000 hasta yılı başına 6,3 (3,4; 11,8) oranında gözlenmiştir (medyan tedavi süresi HUMIRA için 4 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 3,8 ay olmuştur). Melanoma-dışı deri kanserlerinin oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 8,8 (6,0; 13,0) , kontrol hastalarında ise 1000 hasta yılı başına 3,2 (1,3; 7,6) olmuştur. Bu deri kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomlar, HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 2,7 (1,4; 5,4), kontrol hastalarında 1000 hasta yılı başına 0,6 (0,1; 4,5) oranında ortaya çıkmıştır. Bu lenfoma oranı (% 95 güven aralığı) HUMIRA ile tedavi edilen hastalar arasında 1000 hasta yılı başına 0,7 (0,2; 2,7) ve kontrol hastaları arasında 1000 hasta yılı başına 0,6'dır (0,1; 4,5).

6427 hastayı kapsayan, medyan süresi yaklaşık 3,3 yıl olan ve 26439 hasta yılından fazla tedavi süresini temsil eden klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve halen sürmekte olan ve tamamlanmış açık etiketli çalışmalarda gözlemlenen lenfoma dışı ve melanoma dışı malignite oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 8,5'tir. Gözlemlenen melanoma dışı deri kanseri oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 9,6 ve gözlemlenen lenfoma oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1,3'tür.

Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası tecrübelerine göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında, raporlanan malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 2,7'dir. Lenfoma ve melanoma dışı deri kanserlerinin raporlanan oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama sırasıyla 0,3 ve 0,2'dir (bkz. Bölüm 4.4).

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde nadir olarak hepatosplenik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Otoantikörler

I-V numaralı romatoid artrit çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikör testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %11,9'unda, plasebo ve aktif kontrol ajanıyla tedavi edilen hastaların %8,1'inde başlangıç döneminde negatif olan anti-nükleer antikörlerin 24. haftada pozitif titrelere olduğu bildirilmiştir. Bütün romatoid artrit ve psöriyatik artrit çalışmalarında HUMIRA ile tedavi edilen 3441 hastadan ikisinde yeni başlayan lupus benzeri sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya merkez sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

Hepatobiliyer olaylar

HUMIRA ile romatoid artrit ve psöriyatik artrit hastalarında yürütülen, 4 ila 104 hafta aralığında kontrol periyodu olan Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 3,7'sinde ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS olmakla birlikte, kontrol grubunda bu oran % 1,6 olmuştur.

HUMIRA'nın kontrollü Faz 3 çalışmalarında 4 ila 17 yaş arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artritli hastalarla ve 6 ila 17 yaş arasındaki entezitle ilişkili artritli hastalarda, ≥ 3 x ULN ALT yükselmeleri, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda % 6,1 ve kontrol uygulanan hastalar % 1,3 olmuştur. ALT yükselmelerinin çoğu eş zamanlı metotreksat kullanımında görülmüştür. HUMIRA'nın poliartiküler idiyopatik artritli 2 ile 4 yaş arasındaki hastalardaki Faz 3 çalışmasında ≥ 3 x ULN olan herhangi bir ALT yükselmesi gerçekleşmemiştir.

HUMIRA ile Crohn hastalarında ve ülseratif kolit hastalarında yürütülen 4 ila 52 hafta aralığında kontrol periyodu olan Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 0,9'unda ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS olmakla birlikte, kontrol grubunda da bu oran % 0,9 olmuştur.

Pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen, tedavinin 52. Haftasına dek vücut ağırlığına göre ayarlanan indüsyon tedavisinin ardından vücut ağırlığına göre ayarlanan idame doz rejimlerinin etkililik ve güvenliliğinin araştırıldığı bir faz 3 çalışmasında başlangıçta 4'ünün eş zamanlı immünosupresan almış olduğu hastaların %2,6'sında (5/192) ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS olarak görülmüştür.

HUMIRA ile plak psöriyazis hastalarında yürütülen 12 ila 24 hafta aralığında kontrol periyodu olan faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 1,8'inde ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS olmakla birlikte, kontrol grubunda bu oran % 1,8 olmuştur.

Plak psöriyazisli pediyatrik hastalar ile yapılan HUMIRA Faz 3 çalışmasında ≥ 3 X ULN ALT artışı meydana gelmemiştir.

Üveit hastaları üzerinde 80 haftaya varan süreyle gerçekleştirilen, HUMIRA tedavisi ve kontrol tedavisi uygulanan hastalarda sırasıyla 166,5 gün ve 105,0 günlük medyan (ortanca) maruz kalımların söz konusu olduğu kontrollü HUMIRA çalışmalarında (başlangıç dozu 0. haftada 80 mg ve onu takiben 1. haftadan başlanarak iki haftada bir 40 mg), HUMIRA tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde ve kontrol tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde ≥ 3 x ULN düzeyinde ALT yükselmeleri ortaya çıkmıştır.

Tüm endikasyonlar için yapılan klinik çalışmalara dahil olan hastalarda ALT yükselmesi durumu asemptomatik olup; vakaların çoğunda geçici olmuştur ve tedavini devamı esnasında bu durum ortadan kalkmıştır. Bununla beraber, pazarlama sonrası raporları, adalimumab alan hastalarda otoimmün hepatiti de kapsayan hepatit gibi karaciğer yetmezliğinin öncesinde seyredilebilen ciddi karaciğer bozuklukları daha az olmakla beraber karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

Azatioprin / 6-merkaptopurin ile eşzamanlı tedavi

Yetişkin Crohn hastalarında yapılan çalışmalarda, HUMIRA'nın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında, HUMIRA ve azatioprin / 6-merkaptopurin kombinasyonunda daha yüksek malignite olasılığı ve ciddi enfeksiyona bağlı yan etkiler görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9.Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında doz kısıtlayıcı toksisite gözlenmemiştir. Değerlendirilen en yüksek doz düzeyi 10 mg/kg'lık multipl intravenöz dozlar olup; önerilen dozun yaklaşık 15 katıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1.Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB04

Etki mekanizması

Adalimumab, TNF'ye spesifik olarak bağlanır ve TNF'nin p55 ve p75 hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimini bloke ederek bu faktörün biyolojik fonksiyonunu nötralize eder. Adalimumab, lökosit migrasyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin düzeylerindeki değişiklikler de dahil olmak üzere, TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları da modüle eder (ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 için IC₅₀ değeri 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamik etkiler

Romatoid artrit hastalarında HUMIRA tedavisinden sonra inflamasyonun akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)) ve serum sitokinlerinin (IL-6) düzeylerinde başlangıç değerlerine kıyasla hızlı bir düşüş gözlenmiştir. HUMIRA uygulamasından sonra, kıkırdak hasarından sorumlu olan dokunun yeniden yapılması sürecine yol açan matriks metalloproteinazların (MMP-1 ve MMP-3) serum düzeyleri de düşmüştür. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda kronik inflamasyonun hematolojik bulgularında çoğunlukla düzelme meydana gelmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda, HUMIRA tedavisinden sonra CRP düzeylerinde de hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Crohn hastalığı bulunan hastalarda, TNF α ekspresyonundaki anlamlı azalma da dahil olmak üzere, kolondaki enflamasyon markerleri eksprese eden hücre sayısında düşüş olduğu gözlenmiştir.

İntestinal mukozada yapılan endoskopik çalışmalarda, adalimumab ile tedavi edilen hastalarda mukoza iyileşmesine ilişkin kanıtlar olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Jüvenil idiyopatik artrit (JIA)

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (pJIA)

HUMIRA'nın güvenlilik ve etkililiği, çeşitli JIA başlangıç tiplerinin (en sık olarak romatoid faktör negatif ya da pozitif poliartrit ve yaygın oligoartrit) görüldüğü aktif poliartiküler ya da poliartiküler seyirli jüvenil idiyopatik artrit olan çocuklarda yapılan iki çalışmada (pJIA I ve II) değerlendirilmiştir.

pJIA I

HUMIRA'nın güvenlilik ve etkililiği, poliartiküler JIA olan 171 çocukta (4-17 yaş) yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Açık etiketli giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya MTX (metotreksat) ile tedavi edilmeyen hastalar (hiç MTX kullanmayanlar veya çalışmadan en az 2 hafta önce MTX'ı bırakanlar) olmak üzere grup halinde katmanlandırılmıştır. Hastalarda stabil dozda NSAİİ ve/veya prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kullanımına devam edilmiştir. OL LI fazında, 16 hafta boyunca tüm hastalara iki haftada bir 24 mg/m^2 'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA uygulanmıştır. Hastaların yaşlarına ve OL LI fazında aldıkları doza göre dağılımı, Tablo 6 içerisinde yer almaktadır.

Tablo 6 Hastaların yaşlarına ve OL LI fazında aldıkları adalimumab dozuna göre dağılımı

Yaş Grubu	Başlangıçtaki hasta sayısı n (%)	Minimum, medyan ve maksimum doz
4 ila 7 yaş	31 (18,1)	10, 20 ve 25 mg
8 ila 12 yaş	71 (41,5)	20, 25 ve 40 mg
13 ila 17 yaş	69 (40,4)	25, 40 ve 40 mg

Pediyatrik ACR 30 yanıtını 16. haftada gösteren hastalar, çift-kör fazda randomize edilmeye uygun bulunmuş ve bu hastalara ya maksimuma 40 mg'a kadar HUMIRA 24 mg/m^2 verilmiş ya da bu hastalar ilave 32 hafta boyunca ya da hastalık alevlenene kadar iki haftada bir plasebo almıştır. Hastalık alevlenme kriteri, 6 Pediyatrik ACR temel kriterinden 3 veya 3'ten fazlasında başlangıca göre $\geq 30\%$ kötüleşme, ≥ 2 aktif eklem ve 6 kriterin en fazla 1'inde $>30\%$ iyileşme olarak tanımlanmıştır. 32 haftayı tamamlayan veya hastalık alevlenmesi görülen hastalar, açık etiketli uzatma fazına katılmak için uygun kabul edilmiştir.

Tablo 7 JIA çalışmasındaki Ped ACR 30 Yanıtları

Katman	MTX		MTX verilmeyen	
Faz				
OL-LI 16 hafta				
Ped ACR 30 yanıtı (n/N)	%94,1 (80/85)		%74,4 (64/86)	
Etkililik Sonuçları				
Çift Körlü 32 hafta	HUMIRA/MTX (N = 38)	Plasebo / MTX (N = 37)	HUMIRA (N = 30)	Plasebo (N = 28)
32 haftanın ^a ardından hastalık alevlenmekte	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	%71,4 (20/28) ^c

(n/N)				
Hastalık alevlenmesi medyan süresi	>32 hafta	20 hafta	>32 hafta	14 hafta

^a 48. Hafta Ped ACR 30/50/70 yanıtları, plasebo tedavisi görmüş hastalardan anlamlı şekilde daha yüksektir.

^b p = 0,015

^c p = 0,031

16. Haftada yanıt verenler (n=144) arasında, çalışma boyunca HUMIRA uygulanan hastalarda OLE fazında Pediyatrik ACR 30/50/70/90 yanıtları altı yıla varan bir süre boyunca devam etmiştir. 11'inin başlangıçtaki yaş grubu 4-12 ve 8'inin başlangıçtaki yaş grubu 13-17 olan toplam 19 hastada, tedaviye ≥ 6 yıl devam edilmiştir.

Tüm yanıtların genel olarak iyi olduğu ve HUMIRA ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi uygulandığında, tek başına HUMIRA ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha az sayıda hastada antikor geliştiği saptanmıştır. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğundan, HUMIRA'nın metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılması ve metotreksat kullanımının uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir.

pJIA II

HUMIRA'nın güvenilirlik ve etkililiği, orta dereceli-ciddi aktif poliartiküler JIA olan 32 çocukta (2 - < 4 yaş ya da ≥ 4 yaş ve vücut ağırlığı < 15 kg) yapılan açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara en az 24 hafta boyunca SC enjeksiyon yoluyla tek doz olarak iki haftada bir maksimum 20 mg'a kadar olmak üzere 24 mg/m² vücut yüzey alanı (BSA) dozunda HUMIRA uygulanmıştır. Çalışma sırasında hastaların çoğu birlikte MTX kullanmış, daha az sayıda kortikosteroid ya da NSAİİ kullanımı bildirilmiştir.

12. ve 24. haftalarda, gözlenen veri yaklaşımı kullanılarak, Pediyatrik ACR30 yanıtı sırasıyla %93,5 ve %90,0 olarak saptanmıştır. 12. ve 24. Haftalarda Pediyatrik ACR50/70/90 yanıt veren hasta oranı, sırasıyla %90,3/%61,3/%38,7 ve %83,3/%73,3/%36,7 olarak belirlenmiştir. Yirmi dördüncü haftada yanıt veren (Pediyatrik ACR 30) hastalar (n=27/30 hasta) arasında, bu dönem boyunca HUMIRA uygulanan hastalarda Pediyatrik ACR 30 yanıtları OLE fazında 60 haftaya varan bir süre boyunca devam etmiştir. Toplam olarak 20 hastada tedaviye 60 hafta ya da daha uzun bir süre devam edilmiştir.

Entezitle ilişkili artrit

HUMIRA'nın güvenilirliği ve etkililiği, çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışmada entezit ile ilişkili artritli olan 46 pediyatrik hastada (6 ila 17 yaş arası) değerlendirilmiştir. Çalışmada, HUMIRA'yı 12 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m² vücut yüzey alanına bağlı (VYA) en fazla 40 mg'a kadar alan hastalar veya plasebo alan hastalar randomize edilmiştir. Çift kör periyodundan sonra açık etiketli periyot izlendiği sırada hastalardan her biri HUMIRA 24 mg/m² vücut yüzey alanına bağlı en fazla haftalık 40 mg'a kadar, subkutan olarak ilave 192 hafta boyunca almışlardır. Birincil sonlanım noktası, artritli aktif eklem sayısında (deformasyon nedeniyle olmayan şişme değil veya eklem hareket kaybı artı ağrı ve / veya hassasiyet), başlangıca göre 12. haftadaki değişimdir. Plasebo grubundaki hastalarda ortalama % -11,6 olan (medyan yüzde değişimi %-50,0) bu azalma. HUMIRA grubundaki hastalarda ortalama % -62,6 (medyan yüzde değişimi %-88,9) olmuştur. Artritli aktif eklem sayısındaki iyileşme, 31 hastanın 26'sında (% 84) 156 haftalık çalışma boyunca OL döneminde devam etmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hastaların büyük çoğunluğu entezitli bölge sayısı, hassas eklem sayısı (HES), şişmiş eklem sayısı (SES), Pediyatrik ACR

50 yanıtı ve Pediyatrik ACR 70 yanıtı gibi ikinci sonlanım noktalarında klinik iyileşme göstermiştir.

Romatoid artritli olan erişkinler

HUMIRA'nın romatoid artrit tedavisindeki etkililiği, ve güvenliliği 3000'den fazla bazıları 120 aya dek tedavi edilen orta dereceli-ciddi aktif romatoid artritli olan, 18 yaşından büyük hastalarda, randomize, çift kör ve iyi kontrollü olarak yapılan beş çalışmada değerlendirilmiştir.

RA çalışması I'de orta dereceli- ciddi aktif romatoid artritli olan en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olduğu, haftada 12,5-25 mg sabit dozdaki metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen (10 mg metotreksata intoleransı varsa) ve metotreksat dozu haftalık 10 ila 25 mg arasında sabit kalmış 271 hasta değerlendirilmiştir. 24 hafta boyunca iki haftada bir 20,40 ya da 80 mg dozda HUMIRA ve plasebo verilmiştir. Çalışma III'de 52 hafta boyunca plasebo grubu (haftada bir kez), 20 mg HUMIRA grubu (haftada bir kez), 40 mg HUMIRA grubu (dönüşümlü olarak alternatif haftada plasebo olmak üzere iki haftada bir 40 mg HUMIRA) değerlendirilmiş ve sonrasında hastalar 60 aya dek açık etiketli, iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanan uzatma fazı çalışmasına dahil edilmiştir.

RA çalışması II'de orta dereceli-ciddi aktif romatoid artritli olan en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olduğu 544 hastada 26 hafta boyunca plasebo haftada bir kez, 20 mg ve 40 mg HUMIRA ve alternatif haftada plasebo verilerek iki haftada bir subkütan enjeksiyonla uygulanmıştır. Başka hiçbir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç kullanımına izin verilmemiştir.

RA çalışması III'te en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olduğu, haftada 12,5-25 mg sabit dozdaki metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen ya da 10 mg metotreksata intoleransı olan 619 orta dereceli- ciddi aktif romatoid artritli olan hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç grup yer almıştır. İlk gruba 52 hafta boyunca hafta bir kez plasebo verilmiştir. İkinci gruba 52 hafta boyunca haftada bir kez 20 mg HUMIRA verilmiştir. 24 hafta boyunca iki haftada bir 20, 40 ya da 80 mg dozda HUMIRA ve plasebo verilmiştir. Üçüncü gruba alternatif haftalarda plasebo verilmek üzere, iki haftada bir 40 mg HUMIRA verilmiştir. İlk 52 haftanın tamamlanmasının ardından, 10 yıla kadar bir süre boyunca iki haftada bir kez 40 mg HUMIRA/MTX'in uygulandığı açık etiketli bir uzatma fazına toplam 457 hasta dahil edilmiştir.

RA çalışması IV'te esas olarak, orta dereceli- ciddi aktif romatoid artritli olan 636 hastada güvenlilik değerlendirmesi gerçekleştirilmiştir. Başka hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç kullanmayan ya da tedavinin en az 28 gün boyunca stabil olması koşuluyla mevcut metotreksat, leflunomid, hidroklorokin, sulfasalazin ve/veya altın tuzları tedavilerine devam eden hastalara, iki haftada bir kez 24 hafta boyunca 40 mg HUMIRA ya da plasebo randomize edilmiştir.

RA çalışması V'te, daha önce hiç metotreksat kullanmamış, orta dereceli-ciddi erken dönem (ortalama hastalık süresi 9 aydan kısa) aktif romatoid artritli olan 799 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 104 hafta süreyle iki haftada bir HUMIRA 40 mg/metotreksat kombinasyon tedavisi, iki haftada bir HUMIRA 40 mg monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin, romatoid artrit bulgu ve semptomları ve eklem hasarındaki progresyon hızını azaltmadaki etkililiği değerlendirilmiştir. İlk 104 haftanın tamamlanmasının

ardından, 10 yıla kadar bir süre boyunca iki haftada bir kez 40 mg HUMIRA/MTX'in uygulandığı açık etiketli bir uzatma fazına toplam 497 hasta dahil edilmiştir.

RA I, II ve III çalışmalarındaki birincil sonlanım noktası ve RA IV çalışmasındaki ikincil sonlanım noktası, 24. ya da 26. haftada ACR 20 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesiydi. RA V çalışmasındaki sonlanım noktası, 52. haftada bir ACR 50 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesiydi. RA III ve V çalışmalarında, 52. haftada hastalık progresyonunun geciktirilmesi (X-ışını sonuçları ile tespit edilen) şeklinde ilave bir birincil sonlanım noktası bulunmaktaydı. RA çalışma III'te ayrıca, yaşam kalitesinde değişikliklere ait birincil bir sonlanım noktası da bulunmaktaydı.

ACR yanıt

HUMIRA ile tedavi edilen ve ACR 20, 50 ve 70 yanıtı elde edilen hastaların oranı RA I, II ve III çalışmaları boyunca tutarlılık göstermiştir. İki haftada bir kez verilen 40 mg'a ait sonuçlar, Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8 Plasebo – Kontrollü Çalışmalardaki ACR Yanıt (Hasta Yüzdesi)

Yanıt	RA Çalışması I ^{a**}		RA Çalışması II ^{a**}		RA Çalışması III ^{a**}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	HUMIRA ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	HUMIRA ^b n=113	Plasebo/ MTX ^c n=200	HUMIRA ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6. ay	%13,3	%65,1	%19,1	%46,0	%29,5	%63,3
12. ay	NA	NA	NA	NA	%24,0	%58,9
ACR 50						
6. ay	%6,7	%52,4	%8,2	%22,1	%9,5	%39,1
12. ay	NA	NA	NA	NA	%9,5	%41,5
ACR 70						
6. ay	%3,3	%23,8	%1,8	%12,4	%2,5	%20,8
12. ay	NA	NA	NA	NA	%4,5	%23,2

^a 24. Haftada RA çalışması I, 26. Haftada RA çalışması II ve 24. Ve 52. haftada RA çalışması III

^b İki haftada bir kez 40 mg HUMIRA uygulanmıştır

^c MTX = metotreksat

**p < 0,01, HUMIRA'ya karşı plasebo

RA çalışması I-IV'te ACR yanıtı kriterlerinin bütün bireysel bileşenleri (duyarlı ve şiş eklemlerin sayısı, doktor ve hasta tarafından yapılan hastalık aktivitesi ve ağrı değerlendirme, iş göremezlik indeksi (HAQ) skorları ve CRP (mg/dl) değerleri), 24. veya 26. haftalarda plaseboya göre düzelmeye göstermiştir. RA çalışma III'te bu düzelmeler 52 hafta boyunca sürdürülmüştür.

RA çalışması III için açık etiketli uzatma fazında, ACR yanıtı veren hastaların çoğunda, 10 yıla varan izleme döneminde yanıt devam etmiştir. İki haftada bir 40 mg HUMIRA ile randomize edilmiş 207 hastadan 114'ü, 5 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA kullanmayı sürdürmüştür. Bunlar arasında, 86 hastada (%75,4) ACR 20 yanıtı, 72 hastada (%63,2) ACR 50 yanıtı ve 41 hastada (%36), ACR 70 yanıtı elde edilmiştir. Bu 207 hastadan 81'i, 10 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA kullanmayı sürdürmüştür.

Bunlar arasında, 64 hastada (%79,0) ACR 20 yanıtları, 56 hastada (%69,1) ACR 50 yanıtları ve 43 hastada (%53,1), ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

RA çalışması IV'te, HUMIRA artı standart tedaviyle tedavi gören hastalarda, plasebo artı standart tedavi gören hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi ACR 20 yanıt elde edilmiştir ($p < 0,001$).

RA çalışması I-IV'te, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, tedaviye başlandıktan sonra bir-iki hafta gibi erken bir sürede, plasebo alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ACR 20 ve 50 yanıtları elde edilmiştir.

Daha önce hiç metotreksat kullanmamış, erken dönem romatoid artritli olan hastalarda gerçekleştirilen RA çalışması V'te, HUMIRA ve metotreksat ile kombinasyon tedavisinde, 52. Haftada metotreksat monoterapisi ve HUMIRA monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı bir şekilde daha yüksek ACR yanıtları elde edilmiş ve bu yanıtlar 104. haftada kalıcı olmuştur (Bkz. Tablo 9).

Tablo 9 RA Çalışması V'teki ACR Yanıtları (hastaların yüzdesi)

Yanıt	MTX n=257	HUMIRA n=274	HUMIRA/M TX n=268	P- değeri ^a	p-değeri ^b	p-değeri ^c
ACR 20						
52. Hafta	%62,6	%54,4	%72,8	0,013	<0,001	0,043
104. Hafta	%56,0	%49,3	%69,4	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
52. Hafta	%45,9	%41,2	%61,6	<0,001	<0,001	0,317
104. Hafta	%42,8	%36,9	%59,0	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
52. Hafta	%27,2	%25,9	%45,5	<0,001	<0,001	0,656
104. Hafta	%28,4	%28,1	%46,6	<0,001	<0,001	0,864

a. p değeri metotreksat monoterapisi ve HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

b. p değeri HUMIRA monoterapisi ve HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

c. p değeri HUMIRA monoterapisi ve metotreksat monoterapisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

RA çalışması V'e ait açık etiketli uzatma fazında ACR yanıt oranları, 10 yıla kadarlık bir süre boyunca tedaviye devam edildiğinde sürdürülmüştür. İki haftada bir kez HUMIRA 40 mg'a randomize edilmiş 542 hastadan 170'i 10 yıl boyunca HUMIRA 40 mg almaya devam etmiştir. Bunlar arasından 154'ünde (%90,6) ACR 20 yanıtı, 127'sinde (%74,7) ACR 50 yanıtı ve 102'sinde (%60,0) ACR 70 yanıtı elde edilmiştir.

52. haftada HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi gören hastaların %42,9'unda klinik remisyon ($DAS28 < 2,6$) sağlanırken, bu oran metotreksat monoterapisi alan hastalarda %20,6 ve HUMIRA monoterapisi alan hastalarda %23,4 olmuştur. HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi, yakın dönemde tanı konulmuş orta ile şiddetli romatoid artritli olan hastalarda düşük düzeyli hastalık hali sağlanmasında metotreksat ($p < 0,001$) ve HUMIRA

monoterapilerinden ($p < 0,001$) klinik ve istatistik olarak daha üstündür. İki monoterapi koluna ait yanıtlar benzer olmuştur ($p = 0,447$).

Başlangıçta HUMIRA monoterapisi ya da HUMIRA/metotreksat kombinasyon terapisine randomize edilmiş, açık etiketli uzatma fazına dahil edilmiş olan 342 hastanın 171'i, 10 yıllık HUMIRA tedavisini tamamlamıştır. Bunlar arasından 109'unun (%63,7), 10. yılda remisyonda olduğu bildirilmiştir.

Radyografik yanıt

HUMIRA ile tedavi edilen hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu RA çalışması III'te, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye edilmiş Total Sharp Skoru (TSS) ve bileşenleri olan erozyon skoru ve eklem aralığında daralma skorunda ortaya çıkan değişiklik olarak şeklinde ifade edilmiştir. HUMIRA /metotreksat hastalarında 6. ve 12. ayda görülen radyografik progresyonun, tek başına metotreksat uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür (Bkz. Tablo 10).

Açık etiketli uzatma fazına ilişkin bilgiler, bir hasta alt grubunda yapısal harabiyetin progresyon hızındaki azalmanın 8 yıl ve 10 yıl kadar süreyle de devam etmekte olduğuna işaret etmektedir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg HUMIRA ile tedavi edilen 207 hastadan 81'i 8. yılda radyografik olarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg HUMIRA ile tedavi edilen 207 hastadan 79'ü 10 yıl radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 40'ında, 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme görülmemiştir.

Tablo 10 RA Çalışması III'te 12 Ay Boyunca Görülen Radyografik Değişimler

	Plasebo/ MTX ^a	HUMIRA /MTX iki haftada bir 40 mg	Plasebo/MTX- HUMIRA /MTX (%95 Güven Aralığı ^b)	p-değeri
Total Sharp Skoru	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	<0,001 ^c
Erozyon skoru	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	<0,001
JSN ^d skoru	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a Metotreksat

^b Metotreksat ve HUMIRA arasında değişim skorlarındaki farklılıkların %95 güven aralıkları

^c Sıralı analize (rank analysis) dayalı olarak

^d Eklem Aralığında Daralma

RA çalışması V'te, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye total Sharp skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir (Bkz. Tablo 11).

Tablo 11 RA Çalışması V'te 52. Haftada Radyografik Ortalama Değişimler

	MTX n=257 (%95 Güven Aralığı)	HUMIRA n=274 (%95 Güven Aralığı)	HUMIRA /MTX n=268 (%95 Güven Aralığı)	p değeri ^a	p değeri ^b	p değeri ^c
Total Sharp skoru	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	<0,001	0,0020	<0,001

Erozyon skoru	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	<0,001	0,0082	<0,001
EAD skoru	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 değeri metotreksat monoterapisi ve HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

^b p değeri HUMIRA monoterapisi ve HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

^c p değeri HUMIRA monoterapisi ve metotreksat monoterapisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

52 ve 104 haftalık tedavilerden sonra progresyon göstermeyen (modifiye total Sharp skorunda başlangıç dönemine göre değişim $\leq 0,5$) hastaların yüzdesi, HUMIRA /metotreksat kombinasyon tedavisi ile (sırasıyla %63,8 ve %61,2), metotreksat monoterapisi (sırasıyla %37,4 ve %33,5, $p < 0,001$) ve HUMIRA monoterapisine (sırasıyla %50,7, $p < 0,002$ ve %44,5, $p < 0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olmuştur.

Açık etiketli RA çalışması V uzatma fazında, modifiye edilmiş Total Sharp skorunda 10. Yılda başlangıç değerinden ortalama değişim, başlangıçta metotreksat monoterapisine, HUMIRA monoterapisine ve HUMIRA/metotreksat kombinasyon terapisine randomize edilmiş hastalarda, sırasıyla 10,8, 9,2 ve 3,9 olmuştur. Herhangi bir radyografik progresyonun görülmediği hastaların karşılık gelen yüzdesi, sırasıyla %31,3, %23,7 ve %36,7 olmuştur.

Yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon

Başlangıçtaki dört adet yeterli ve iyi kontrollü çalışmanın hepsinde de, Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (HAQ) iş göremezlik indeksi kullanılarak sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon değerlendirilmiştir; bu değerlendirmeler RA çalışması III'ün 52. haftası için önceden tanımlanmış bir birincil sonlanım noktasıdır. Dört çalışmanın tümünde, HUMIRA'nın bütün dozları/doz şemaları plasebo ile karşılaştırıldığında 6. ayda HAQ anketinin iş göremezlik indeksinde başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüş ve aynı durum RA çalışması III'te 52. haftada da gözlenmiştir. Kısa Sağlık Araştırma Formu (SF 36) sonuçları dört çalışmanın tümünde, fiziksel bileşen özeti (PCS) skorları istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde, HUMIRA'nın bütün dozları/doz şemaları için bu bulguları desteklemektedir; ağrı ve canlılık alan skorları ise, iki haftada bir 40 mg dozu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Kronik hastalık tedavisi fonksiyonel değerlendirme (FACIT) skorlarının değerlendirildiği üç çalışmanın hepsinde de (RA Çalışması I, III, IV), bu skorlar ile ölçülen yorgunluğu istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

RA çalışması III'te fiziksel fonksiyondaki iyileşmeler, açık etiketli tedavinin 260. haftasında (120 ay) da devam etmiştir. Yaşam kalitesindeki iyileşmeler 156. haftaya (36 ay) kadar ölçülmüş ve iyileşmelerin bu döneme kadar kalıcı olduğu görülmüştür.

RA çalışması V'te, HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi için 52. haftada HAQ iş göremezlik indeksi ve SF 36'nın fiziksel bileşeninde, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA monoterapisine kıyasla daha büyük bir düzelme olduğu ($p < 0,001$) ve bu düzelmenin 104. hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Açık etiketli uzatma çalışmasını tamamlayan 250 hastada, fiziksel fonksiyonda görülen iyileşmeler 10 yıllık tedavi süresince devam etmiştir.

Pediyatrik plak psöriyazis

HUMIRA'nın etkililiği şiddetli kronik plak psöriyazisli (PGA \geq 4 ya da $>$ %20 BSA tutulumu ya da $>$ %10 BSA tutulumu ile beraber çok kalın lezyonlar ya da PASI \geq 20 ya da \geq 10 ile birlikte klinik olarak ilişkili yüz, genital ya da el/ayak tutulumu ile tanımlandığı üzere) 4 yaş ve üzeri olan ve topikal tedavi ve helioterapi ya da fototerapi ile yetersiz şekilde kontrol edilen 114 pediyatrik hastanın katıldığı randomize, çift kör kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Hastalar iki haftada bir kez HUMIRA 0,8mg/kg (40 mg'ye kadar), 0,4 mg/kg (20 mg'ye kadar) ya da haftalık metotreksat 0,1- 0,4 mg/kg (25 mg'ye kadar) aldı. 16. haftada 0,8 mg/kg HUMIRA için randomize edilen hastalar, 0,4 mg/kg yada Metotreksat'a randomize edilen hastalara göre daha fazla pozitif etkililik yanıtı gösterdiler.

Tablo 12: 16. Haftada Pediyatrik Plak Psöriyazis Etkililik Sonuçları

	MTX ^a N=37	İki haftada bir HUMIRA 0,8mg/kg N=38
PASI 75 ^b	12 (%32,4)	22 (%57,9)
PGA: Temiz/minimal ^c	15 (%40,5)	23 (%60,5)

^a MTX = metotreksat
^b P=0,027, MTX'e karşı HUMIRA 0,8 mg/kg
^c P=0,083, MTX'e karşı HUMIRA 0,8 mg/kg

PASI 75 ve PGA temiz ya da minimal elde eden hastalar 36 haftaya kadar tedaviden kesildi ve hastalık kaybı kontrolü için izlenmiştir (yani PGA'nın en az 2 derece kötüleşmesi). Daha sonra hastalar ek 16 hafta süreyle, iki haftada bir 0,8 mg/kg adalimumab ile tekrar tedavi edilmiş ve tekrar tedavi süresinde gözlemlenen yanıt oranları önceki çift kör dönemle benzer olmuştur: %78,9'luk PASI 75 yanıtı (19 hastadan 15'i) ve %52,6'luk PGA temiz ya da minimal (19 hastadan 10'u).

Çalışmanın açık etiket döneminde, PASI 75 ve PGA temiz ya da minimal yanıtları yeni güvenlilik bulgusu olmadan ilave 52 haftaya kadar korunmuştur.

Yetişkin plak psöriyazis

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği, randomize, çift kör çalışmalarda sistemik terapi veya fototerapi adayları olan kronik plak psöriyazisli erişkin hastalarda (\geq %10 BSA tutulumu ve Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) \geq 12 veya \geq 10) araştırılmıştır. Psöriyazis Çalışması I ve II'ye katılan hastaların %73'ü daha önce sistemik terapi veya fototerapi almışlardır. HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği ayrıca, randomize çift kör bir çalışmada (Psöriyazis Çalışması III), sistemik tedavi için aday olan eşlik eden el ve / veya ayak psöriyazis hastalığına sahip orta ila şiddetli kronik plak psöriyazisli erişkin hastalarda da değerlendirilmiştir.

Psöriyazis Çalışması I'de (REVEAL) üç tedavi dönemi içerisinde 1212 hasta değerlendirilmiştir. A Döneminde, hastalar plasebo veya başlangıç 80 mg HUMIRA dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 40 mg HUMIRA almışlardır. 16 haftalık tedaviden sonra en az PASI 75 yanıtına ulaşan hastalar (PASI skorunda başlangıca göre en az %75 düzelme olması) B Dönemine girmişler ve bu hastalara iki haftada bir kez açık etiketli olarak 40 mg HUMIRA verilmiştir. 33. haftada \geq PASI 75 yanıtını sürdüren ve A Döneminde orijinal olarak aktif terapiye randomize edilmiş olan

hastalar, tekrar randomize edilerek C Döneminde ilave 19 hafta boyunca, iki haftada bir kez 40 mg HUMIRA tedavisi veya plasebo almıştır. Bütün tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 18,9 olup, başlangıç Doktor Global Değerlendirme (PGA) skoru “orta dereceli” (dahil edilen hastaların %53’ü) ile “şiddetli” (%41) veya “çok şiddetli” (%6) arasında olmuştur.

Psöriyazis Çalışması II’de (CHAMPION), 271 hastada metotreksat ve plasebo karşısında HUMIRA’nın etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar plasebo, başlangıç dozu olarak MTX 7,5 mg almışlar ve daha sonra doz, hafta 12’ye kadar artırılarak 25 mg maksimum doza ulaşmıştır veya 16 hafta boyunca 80 mg HUMIRA başlangıç dozunu takiben iki haftada bir 40 mg (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) verilmiştir.

On altı haftalık tedavinin ötesinde HUMIRA ve MTX’i karşılaştıran veriler mevcut değildir. Hafta 8 ve/veya hafta 12’de \geq PASI 50 yanıtına ulaşan MTX alan hastalarda, doz daha fazla artırılmamıştır. Bütün tedavi gruplarında ortalama bazal PASI skoru 19,7 olup bazal PGA skoru “hafif” (<%1) ile “orta dereceli” (%48) ve “şiddetli” (%46) ile “çok şiddetli” (%6) arasındadır.

Faz II ve Faz III psöriyazis çalışmalarına katılan hastaların hepsi, hastalara ilave en az 108 hafta boyunca HUMIRA verilen açık etiketli uzatma çalışmasına (M03-658) katılmak için uygun bulunmuştur.

Psöriyazis Çalışması I ve II’de, primer sonlanım noktası, başlangıca göre 16. Haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır (Tablo 13 ve 14).

Tablo 13 Ps Çalışması I (REVEAL) - 16. Haftadaki Etkililik Sonuçları

	Plasebo N=398 n (%)	İki haftada bir HUMIRA 40 mg N=814 n (%)
\geq PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Temiz/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
^a PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi, merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplanmıştır		
^b p<0,001, HUMIRA’ya karşı plasebo		

Tablo 14 Ps Çalışması II (CHAMPION) 16. Haftadaki Etkililik Sonuçları

	Plasebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	İki haftada bir HUMIRA 40 mg N=108 n (%)
\geq PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: Temiz/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0,001 HUMIRA’ya karşı plasebo			
^b p<0,001 HUMIRA’ya karşı metotreksat			
^c p<0,01 HUMIRA’ya karşı plasebo			
^d p<0,05 HUMIRA’ya karşı metotreksat			

Psöriyazis Çalışması I’de, PASI 75 yanıtı veren ve 33. haftada plaseboya yeniden randomize edilen hastaların %28’ine karşılık HUMIRA’ya devam edenlerin %5’inde, p<0,001, “yeterli

yanıt kaybı” meydana gelmiştir (33. haftadan sonra ve 52. haftada veya daha önce PASI skorunda başlangıca göre <PASI 50 yanıtı ile 33. haftada göre PASI skorunda minimum 6 puanlık artış olması). Plaseboya yeniden randomizasyondan sonra yeterli yanıtı kaybeden hastalardan daha sonra açık etiketli uzatma çalışmasına katılanlar hastaların, 12 ve 24 haftalık yeniden tedavi sonrası sırasıyla %38’i (25/66) ve %55’inde (36/66) PASI 75 yanıtı elde edilmiştir. Advers olaylar veya etkililik görülmemesi nedeniyle çalışmadan ayrılanların ya da dozun artırılan tüm hastaların yanıt vermeyenler olarak kabul edildiği bir analizde, bu hastalardaki temiz veya minimal yanıt oranlarının PASI 75 ve PGA’sı, ilave 108 haftalık açık etiketli bir çalışmanın ardından (toplam 160 hafta), sırasıyla % 69,6 ve %55,7 olmuştur.

Açık etiketli uzatma çalışmasında kesilme ve yeniden tedavi değerlendirmesine toplam 347 stabil yanıt veren hasta katılmıştır. Ortalama nüksetme süresi (PGA ‘orta derecede’ veya daha kötüye doğru gerileme) yaklaşık 5 ay olmuştur. Kesilme periyodu sırasında bu hastaların hiçbiri ribaund yaşamamıştır. Yeniden tedavi periyoduna giren hastaların toplamda %76,5’i (218/285), kesilme sırasında hastalığın nüksedip nüksetmemesinden bağımsız olarak, 16 haftalık yeniden tedaviden sonra PGA ‘temiz’ veya ‘minimal’ yanıt vermiştir (Kesilme periyodunda nüksetme görülen veya görülmeyen hastalarda sırasıyla %69,1 [123/178] ve %88,8 [95/107]). Tedavi sırasında, kesilme periyodu öncesinden öncekine benzer bir güvenilirlik profili gözlenmiştir.

DLQI’de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) plasebo (Çalışma I ve II) ve MTX (Çalışma II) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 16. haftada anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir. Çalışma I’de, SF 36’nın fiziksel ve zihinsel bileşenlerinin toplam skorlarındaki düzelmeler de plaseboya göre anlamlıdır.

Açık etiketli bir uzatma çalışmasında, PASI skorunun %50’nin altında olması nedeniyle dozu iki haftada bir 40 mg’dan haftada 40 mg’a yükseltileen hastalarda, doz yükseltildikten sırasıyla 12 ve 24 hafta sonra, hastaların sırasıyla %26,4’ü (92/349) ve %37,8’inde (132/349) PASI 75 yanıtı elde edilmiştir.

Orta ila şiddetli kronik plak psoriyazis ve el ve/veya ayak psoriyazis hastalığı bulunan 72 hastada gerçekleştirilen Psoriyazis Çalışması III’te (REACH), HUMIRA’nın plaseboya karşı etkinliği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalara 16 hafta boyunca, 80 mg HUMIRA başlangıç dozu, bunu takiben her iki haftada bir 40 mg (ilk dozdan bir hafta sonra başlayarak) HUMIRA veya plasebo verilmiştir. 16. haftada, plasebo alanlara kıyasla HUMIRA alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı oranda daha büyük bir kısmında eller ve/veya ayaklar için PGA ‘temiz’ veya ‘neredeyse temiz’ elde edilmiştir (sırasıyla % 4,3’e karşı % 30,6, P = 0,014).

Psoriyazis Çalışması IV’te, orta ila şiddetli tırnak psoriyazis hastalığı olan 217 yetişkin hastada HUMIRA’nın plaseboya karşı etkinliği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar, her hafta 40 mg (ilk dozdan bir hafta sonra başlanarak) veya plasebodan sonra 26 hafta süreyle 80 mg HUMIRA başlangıç dozu, ardından 26 hafta boyunca açık etiketli HUMIRA tedavisi uygulanmıştır. Hastalar, ya 80 mg HUMIRA başlangıç dozunun ardından iki haftada bir 40 mg HUMIRA (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) ya da 26 hafta boyunca plasebo ve bunu takiben ilave 26 hafta boyunca açık etiketli HUMIRA tedavisi almıştır. Tırnak psoriyazis hastalığına ilişkin değerlendirmeler arasında, Modifiye Tırnak Psoriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psoriyazise İlişkin Global Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psoriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) yer almıştır (bkz. Tablo 15). HUMIRA’nın, farklı boyutlarda deri tutulumu görülen tırnak psoriyazisli hastaların tedavisinde faydalı

olduğu görülmüştür (BSA>%010 (hastaların %60'ı) ve BSA<%10 ve ≥%5 (hastaların %40'ı)).

Tablo 15 Ps Çalışması IV, 16.,26. Ve 52. Haftalardaki Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	16. Hafta Plasebo-Kontrollü		26. Hafta Plasebo-Kontrollü		16. Hafta Açık - Etiketli
	Plasebo N = 108	HUMIRA iki haftada bir 40 mg N=109	Plasebo N = 108	HUMIRA iki haftada bir 40 mg N=109	HUMIRA iki haftada bir 40 mg N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F temiz/minimal ve ≥ 2-derece iyileşme	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Toplam Parmak tırnağı NAPSI'ndeki yüzde değişim (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^ap<0,001, HUMIRA'ya karşı plasebo

HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, 26. Hafta'da plaseboya kıyasla DLQL bakımından istatistiksel açıdan anlamlı iyileşmeler görülmüştür.

Pediyatrik Crohn hastalığı

HUMIRA, Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivitesi İndeksi (PCDAI) skoru > 30 şeklinde tanımlanan orta dereceli-şiddetli Crohn hastalığı (CD) olan 6-17 (sınırlar dahil) yaşları arasındaki 192 pediyatrik olguda, vücut ağırlığına (<40 kg ya da ≥40 kg) dayanan dozlardaki indüksiyon ve idame tedavisinin etkililiği ve güvenliliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış çok merkezli, randomize, çift-kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, CD için uygulanan konvansiyonel tedavinin (bir kortikosteroid ve/veya bir immünomodülatör içeren) başarısız olduğu bireylerden oluşmuştur. Hastaların, daha önce uygulanan infliksimab tedavisine verdikleri yanıtın ortadan kalkmış olması ya da infliksimabı tolere edememiş olmaları mümkündür.

Tüm hastalara, Başlangıç vücut ağırlıklarına dayanarak belirlenen bir dozda açık etiketli indüksiyon tedavisi uygulanmıştır: ≥40 kg olan olgular için 0. Haftada 160 mg ve 2. Haftada 80 mg, < 40 kg olan olgular için sırasıyla 80 mg ve 40 mg.

Hastalar 4. haftada, Tablo 15'te gösterildiği gibi, o andaki vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında Düşük Doz ya da Standart Doz idame rejimlerine randomize edilmiştir.

Tablo 16 İdame Rejimi

Hasta Ağırlığı	Düşük doz	Standart doz
< 40 kg	iki haftada bir 10 mg	iki haftada bir 20 mg
≥ 40 kg	iki haftada bir 20 mg	iki haftada bir 40 mg

Etkililik Sonuçları

Çalışmanın birincil sonlanım noktası olarak, 26. Haftada PCDAI skorunun ≤ 10 olması şeklinde tanımlanan klinik remisyon kullanılmıştır.

Klinik remisyon ve klinik yanıt (PCDAI skorunun Başlangıca göre en az 15 puan düşmesi olarak tanımlanmıştır) oranları Tablo 16'da sunulmuştur. Kortikosteroidler ya da immünomodülatörlerin tedavi kesilme oranları, Tablo 17'de sunulmaktadır.

Tablo 17 Pediyatrik CD Çalışması PCDAI Klinik Remisyon ve Yanıt			
	Standart Doz iki haftada bir 40/20 mg N = 93	Düşük Doz iki haftada bir 20/10 mg N = 95	P değeri*
26. Hafta			
Klinik remisyon	%38,7	%28,4	0,075
Klinik yanıt	%59,1	%48,4	0,073
52. Hafta			
Klinik remisyon	%33,3	%23,2	0,100
Klinik yanıt	%41,9	%28,4	0,038
* Standart Dozu p değerine karşı Düşük Doz p değeri karşılaştırması			

Tablo 18 Pediyatrik CD Çalışması Kortikosteroidlerin ve İmmünomodülatörlerin Kesilmesi ve Fistula Remisyonu			
	Standart Doz iki haftada bir 40/20 mg	Düşük Doz iki haftada bir 20/10 mg	P değeri¹
Kesilen kortikosteroidler	N= 33	N=38	
26. Hafta	%84,8	%65,8	0,066
52. Hafta	%69,7	%60,5	0,420
İmmünomodülatörlerin Kesilmesi²	N=60	N=57	
52. Hafta	%30,0	%29,8	0,983
Fistula remisyonu³	N=15	N=21	
26. Hafta	%46,7	%38,1	0,608
52. Hafta	%40,0	%23,8	0,303

¹ Standart Dozu p değerine karşı Düşük Doz p değeri karşılaştırması.

² İmmunosüpresan tedavisi ancak, hastanın klinik yanıt kriterlerini karşılaması halinde araştırmacının takdirine bağlı olarak, 26. haftada veya sonrasında kesilebilir.

³ başlangıçtan sonra arka arakaya gerçekleştirilen en az 2 vizitte, Başlangıçta akıntılı olan tüm fistüllerin kapanması şeklinde tanımlanmaktadır

Her iki tedavi grubu için, Başlangıçtan 26. ve 52. Haftaya kadar Vücut Kütle İndeksi ve uzama hızında istatistiksel olarak anlamlı artışlar (düzelmeler) gözlenmiştir.

Her iki tedavi grubunda, yaşam kalitesi parametreleri (IMPACT III dahil) için Başlangıca göre istatistiksel ve klinik olarak anlamlı düzelmeler de gözlenmiştir.

Pediyatrik CD Çalışmasında yer alan yüz hasta (n = 100), açık etiketli uzun süreli uzatma çalışmasında devam etmiştir. 5 yıllık adalimumab tedavisinden sonra, çalışmaya devam eden 50 hastanın% 74'ünde (37/50) klinik remisyonunda kalmaya devam ederken % 92'si (46/50) PCDAI'ya göre klinik yanıtta kalmaya devam etmiştir.

Yetişkin Crohn Hastalığı

HUMIRA dozlarının güvenliliği ve etkililiği, 1500'ü aşkın orta dereceli veya şiddetli Crohn hastalığı bulunan hastada (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CAI) ≥ 220 ve ≤ 450) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarda eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve hastaların % 80'i bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir.

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI<150 olarak tanımlanmıştır), CD Çalışma I (CLASSIC I) ve CD Çalışma II (GAIN) isimli iki çalışmada değerlendirilmiştir. CD Çalışma I'de daha önce TNF antagonisti kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir: 0. ve 2. Haftada plasebo ve 0. Haftada 160 mg HUMIRA ve 2. Haftada 80 mg HUMIRA, 0. Haftada 80 mg HUMIRA ve 2. Haftada 40 mg ve 0. Haftada 40 mg ve 2. Haftada 20 mg HUMIRA. CD Çalışması II'de, infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya tolere edemeyen 325 hasta, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA veya 0. hafta ve 2. haftada plaseboya randomize edilmişlerdir. Primer yanıt alınamayan hastalar çalışmalardan çıkarılmış ve bu nedenle bu hastalar daha fazla değerlendirilmemiştir.

Klinik remisyonun idamesi CD Çalışması III'te değerlendirilmiştir. CD Çalışması III'te 854 hasta, önce açık etiketli olarak 0. haftada 80 mg HUMIRA ve 2. haftada 40 mg HUMIRA almışlardır. Hastalar daha sonra 4. haftada iki haftada bir 40 mg HUMIRA veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Toplam çalışma süresi 56 hafta olmuştur. 4. haftada klinik yanıt veren hastalar (CR-70 = CDAI \geq 70 kadar düşüş) katmanlara ayrılmış ve 4. haftada klinik yanıt vermeyenlerden ayrı olarak analiz edilmişlerdir. Sekizinci haftadan sonra kortikosteroidin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

CD çalışma I ve CD çalışması II'deki remisyon ve yanıt indüksiyonu oranları, Tablo 18'de sunulmaktadır.

Tablo 19 Klinik Remisyon ve Yanıtın İndüklenmesi (Hastaların Yüzdesi)

	CD Çalışması I: İnfliksimab Kullanmamış Hastalar			CD Çalışması II: İnfliksimab Kullanmış Hastalar	
	Plasebo N=74	HUMIRA 80/40 mg N = 75	HUMIRA 160/80 mg N=76	Plasebo N=166	HUMIRA 160/80 mg N=159
4. Hafta					
Klinik remisyon	%12	%24	%36*	%7	%21*
Klinik yanıt (CR-100)	%24	%37	%49**	%25	%38**

Bütün p-değerleri HUMIRA ve plasebonun ikili karşılaştırmalarıdır

* p < 0,001

** p < 0,01

8. haftada, 160/80 mg ve 80/40 mg rejimleriyle benzer remisyon oranları gözlenmiş ve 160/80 mg grubunda advers olaylar daha sık olarak bildirilmiştir

CD Çalışması III'te, 4. Haftada hastaların %58'inde (499/854) klinik yanıt elde edilmiş ve hastaların %48'i, daha önce başka TNF-antagonisti kullanmış olan hastalardan oluşmuştur. Remisyonun ve yanıtın sürdürülme oranları Tablo 19'da sunulmuştur. Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF-antagonisti uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

56. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında hastalığa bağlı hastaneye yatma ve cerrahi müdahaleler, adalimumab ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır.

Tablo 20 Klinik Remisyon ve Yanıtın Sürdürülmesi (Hasta Yüzdesi)

	Plasebo	İki haftada bir 40 mg HUMIRA	Haftada bir 40 mg HUMIRA
26. Hafta	N=170	N=172	N=157
Klinik remisyon	%17	%40*	%47*
Klinik yanıt (CR-100)	%27	%52*	%52*
>=90 gün ^a steroidsiz remisyonunda olan hastalar	%3 (2/66)	%19 (11/58)**	%15 (11/74)**
56. Hafta	N=170	N=172	N=157
Klinik remisyon	%12	%36*	%41*
Klinik yanıt (CR-100)	%17	%41*	%48*
> = 90 gün ^a steroidsiz remisyonundaki hastalar	%5 (3/66)	%29 (17/58)*	%20 (15/74)**

* HUMIRA ile plasebo oranlarının ikili grup karşılaştırması p<0,001

** HUMIRA ile plasebo oranlarının ikili grup karşılaştırması p<0,02

a Başlangıçta kortikosteroid alan hastalar arasından

Dördüncü haftada yanıt vermeyen hastalar arasında, 12. Haftada plasebo idame tedavisi uygulanan hastaların %30'una kıyasla, HUMIRA idame tedavisi uygulanan hastaların %43'ü tedaviye yanıt vermiştir. Bu sonuçlar, 4. Haftada yanıt vermeyen bazı hastalarda, 12. Haftaya kadar sürdürülen idame tedavisinin yarar sağladığını düşündürmektedir. On ikinci haftadan sonra sürdürülen tedavi, anlamlı ölçüde daha fazla yanıtı açmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

CD çalışması I'de 117/276 hasta ve CD çalışması II ve III'ten 272/777 hasta en az 3 yıl boyunca açık etiketli adalimumab tedavisi ile izlenmiştir. Sırasıyla 88 ve 189 hasta klinik remisyonunda kalmaya devam etmiştir. Klinik yanıt (CR-100) sırasıyla 102 ve 233 hastada devam ettirilmiştir.

Yaşam Kalitesi

CD Çalışması I ve CD Çalışması II'de plaseboyla karşılaştırıldığında, HUMIRA 80/40 mg ve 160/80 mg tedavisine randomize edilmiş hastalarda 4 haftada hastalığa özgü inflamatuvar barsak hastalığı anketi (IBDQ) total skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edilmiş ve CD Çalışması III'ün 26. ve 56. haftalarında adalimumab tedavi gruplarında IBDQ başlangıç skorlarında plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür.

Pediyatrik Üveit

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği, en az 12 hafta süren metotreksat tedavisine dirençli aktif JIA ile ilişkili enfeksiyöz olmayan anterior üveiti olan 2 ila 18 yaş arasındaki 90 pediyatrik hastanın dahil edildiği randomize çift kör, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar başlangıç metotreksat dozları ile kombine olarak iki haftada bir ya plasebo ya 20 mg adalimumab (<30 kg olmaları durumunda) ya da 40 mg adalimumab (≥ 30 kg olmaları durumunda) almışlardır.

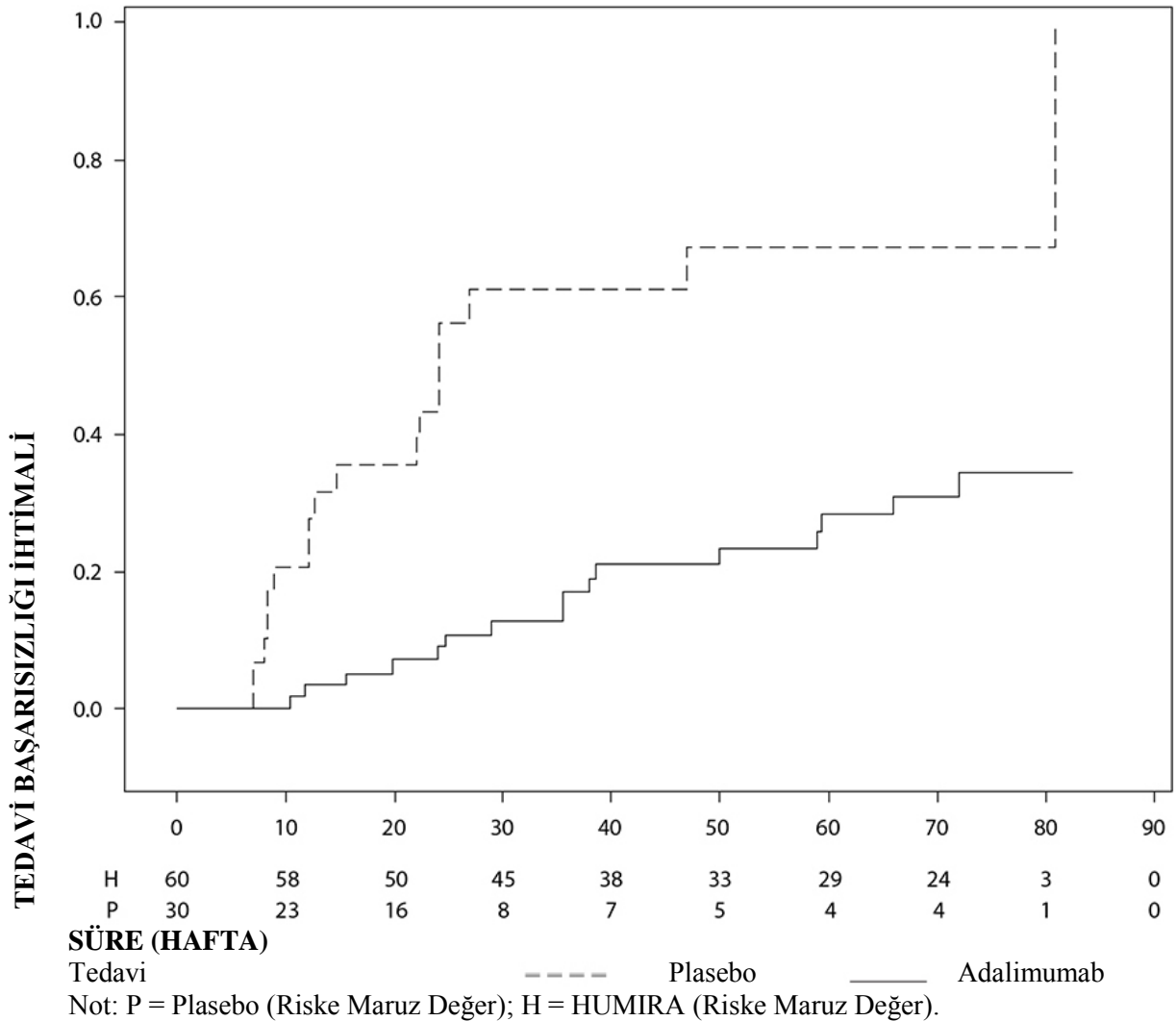
Primer sonlanım noktası "tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" idi. Tedavi başarısızlığını değerlendirmedeki kriterler, oküler inflamasyonda kötüleşme ya da uzun süre boyunca iyileşme olmaması, uzun süreli oküler komorbidite gelişimi ile birlikte kısmi iyileşme ya da

oküler komorbiditelerde kötüleşme, izin verilmeyen eş zamanlı ilaç kullanımı ve tedavinin uzun bir süreliğine durdurulmasıdır.

Klinik Yanıt

Adalimumab, plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi belirgin olarak geciktirmiştir (bkz Şekil 1 P <0,0001, log rank testinden). Tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre, plasebo ile tedavi edilen hastalar için 24,1 hafta iken, adalimumab ile tedavi edilen hastalar için tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre hesaplanamamıştır çünkü hastaların yalnızca yarısından azında tedavi başarısızlığı görülmüştür. Adalimumab, risk oranında görüldüğü üzere plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı riskini %75 oranında belirgin olarak azaltmıştır (HR = 0,25 [%95 GA: 0,12, 0,49]).

Şekil 1: Pedyatrik üveit çalışmasında tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri



Yetişkin Üveit

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği, izole anterior üveitli hastalar hariç tutularak, enfeksiyöz olmayan orta, posterior ve panuveitli erişkin hastalarda iki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma ile (UV I ve II) değerlendirilmiştir. Hastalar, 80 mg başlangıç dozunda

plasebo veya HUMIRA'nın ardından, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlanacak şekilde iki haftada bir 40 mg tedavi almışlardır. Eş zamanlı sabit dozda biyolojik olmayan immünpresan kullanımına izin verilmiştir.

UV I çalışmasında kortikosteroid tedavisine rağmen (10 - 60 mg/gün oral prednizon) aktif üveiti olan 217 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalar çalışma başlangıcında 2 hafta süreyle 60 mg/gün standart doz prednizonun ardından, 15. haftada kortikosteroidi tamamen kesecek şekilde zorunlu doz azaltımı dönemine dahil edilmiştir.

UV II çalışmasında çalışma başlangıcında kronik kortikosteroid tedavisi (10-35 mg/gün oral prednizon) gerektiren 226 inaktif üveit hastası değerlendirilmiştir. Ardından hastalar 19. haftada kortikosteroidi tamamen kesecek şekilde zorunlu doz azaltımı dönemine girmişlerdir.

Her iki çalışmanın primer sonlanım noktası "tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" idi. Tedavi başarısızlığı, inflamatuvar korioretinal ve / veya inflamatuvar retinal vasküler lezyonlar, ön kamara (AC) hücre düzeyi, vitröz haze (VH) derecesi ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (BCVA) üzerine yapılan çok bileşenli bir sonuç ile tanımlanmıştır.

Klinik Yanıt

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar göstermiştir ki, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda tedavi başarısızlığı riski plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. (bkz Tablo 21) Her iki çalışmada da HUMIRA ile plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı üzerinde erken ve uzun süreli etki görülmüştür (bkz Şekil 2).

Tablo 21 UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre

Analiz Tedavi	N	Başarısızlık N (%)	Başarısızlığa Kadar Geçen Medyan Süre (ay)	HR ^a	GA HR ^a için	%95 P Değeri ^b
UV I Çalışmasında 6. Hafta veya Daha Sonrasında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre						
Primer Analiz (ITT)						
Plasebo	107	84 (78.5)	3.0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54.5)	5.6	0.50	0.36, 0.70	< 0.001
UV II Çalışmasında 2. Hafta veya Daha Sonrasında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre						
Primer Analiz (ITT)						
Plasebo	111	61 (55.0)	8.3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39.1)	NE ^c	0.57	0.39, 0.84	0.004

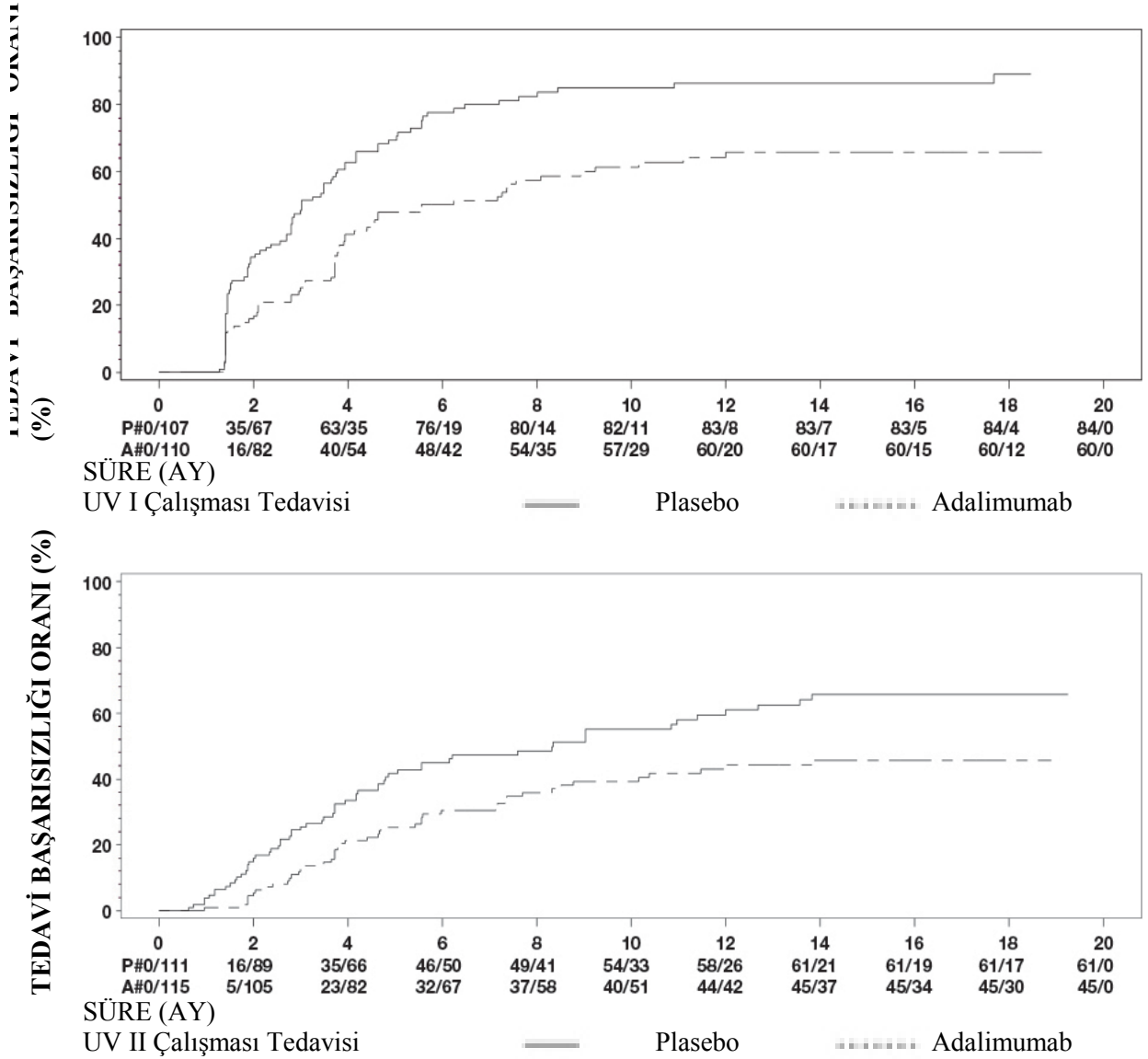
Not: 6. Hafta veya sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. Hafta veya sonrasında (UV II Çalışması) tedavi başarısızlığı olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı haricindeki sebeplerden dolayı çalışmadan ayrılmalar, ayrılma anında gizlenmiştir.

^a Orantısız tehlike regresyonundan tedavi faktörü olarak plaseboya kıyasla adalimumab HR'si.

^b Log rank testinden 2-yönlü P değeri.

^c NE= Tahmin edilebilir değildir. Risk altındaki hastaların yarısından azında olay görülmüştür.

Şekil 2: 6. Hafta veya Sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. Hafta veya Sonrasında (UV II Çalışması) Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süreyi Özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri



Not: P# = Plasebo (Olay Sayısı/Riske Maruz Değer); A# = HUMIRA (Olay Sayısı/Riske Maruz Değer).

UV I Çalışmasında tedavi başarısızlığının her bir bileşeni için plaseboya kıyasla adalimumab lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. UV II Çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece görme keskinliğinde gözlenirken, diğer bileşenler sayısal olarak adalimumab lehine olarak bulunmuştur.

UV I ve UV II Çalışmaları'nın kontrolsüz uzun süreli takip çalışmasına dahil edilen 417 hastadan 46'sı uygun bulunmamış ve birincil etkililik analizinden çıkarılmıştır (örn. katarakt ameliyatı veya vitrektomiye bağlı diyabetik retinopati sonrası sekonder komplikasyonlar). Kalan 371 hastadan, değerlendirilebilir 276 hasta 78 hafta boyunca açık etiketli adalimumab tedavisi almıştır. Gözlemlenen veri yaklaşımına göre 222 (80,4 %) hasta günlük steroid dozu $\leq 7,5$ mg ile pasif (aktif enflamatuvar lezyonların olmaması, AC hücre derecesi 0,5+, VH derecesi $\leq 0,5$) durumdadır; 184 (66,7 %) hasta ise steroidsiz pasif durumdadır. BCVA, 78. haftada gözlerin % 88,4'ünde iyileşti veya korundu (<5 harf bozulması). 78. haftadan önce

çalışmayı bırakan hastaların % 11'i yan etkilerden dolayı ve % 5'i ise adalimumab tedavisine yetersiz yanıtından dolayı çalışmaya devam etmedi.

Yaşam Kalitesi

Her iki çalışmada hasta tarafından bildirilen görme ile ilişkili işlevsellik çıktıları NEI VFQ-25 kullanılarak ölçülmüştür. HUMIRA, sayısal olarak alt skorların çoğunluğunda üstünken, genel görme, oküler ağrı, yakın görüş, zihinsel sağlık ve UV I çalışması toplam skoru ve UV II çalışmasında ise genel görme ve zihinsel sağlık skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. UV I çalışmasında renkli görme ve UV II çalışmasında ise renkli görme, periferik görme ve yakın görme ile ilişkili etkiler sayısal olarak HUMIRA lehine sonuçlanmamıştır.

İmmünojenite

Anti-adalimumab antikorlarının oluşumu, adalimumabın klerensinde artış, etkililiğinde ise azalma ile ilişkilidir. Anti-adalimumab antikorları varlığıyla advers olaylar arasında görünür bir bağlantı bulunmamaktadır.

4-17 yaş arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarında, adalimumab ile tedavi edilen hastaların %15,8'inde (27/171) adalimumab antikorları saptanmıştır. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans %25,6 (22/86) iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda %5,9 (5/85) olmuştur. 2 ila <4 yaş arasındaki ya da 4 yaşından büyük <15 kg ağırlığındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarında, hastaların %7'sinde (1/15) anti-adalimumab tespit edilirken, bir hasta eş zamanlı olarak metotreksat kullanmıştır.

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, entezit artrit ile ilişkili anti-adalimumab antikorları %10,9 (5/46) olarak tespit edilmiştir. İnsidans komkominant metotreksat kullanmayan hastalarda, metotreksata ek adalimumab kullanan hastalarla karşılaştırıldığında % 13,6 (3/22)'ya karşı % 8,3 (2/24) olmuştur.

Romatoid Artrit Çalışmaları I, II ve III'teki hastalar, 6'dan 12. aya kadar olan dönemde anti-adalimumab antikorları bakımından çok sayıda zaman noktasında test edilmiştir. Pivotal çalışmalarda, anti- adalimumab antikorları, adalimumab ile tedavi edilen hastaların %5,5'inde (58/1053) saptanmış, plasebo ile bu oran %0,5 (2/370) olmuştur. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans %12,4 iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda %0,6 olmuştur.

Pediyatrik psöriyazisi olan hastalarda, 0,8 mg/kg adalimumab monoterapi ile tedavi edilen 5/38 hastada (%13) anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

Psöriyazisi olan erişkin hastalarda, adalimumab monoterapisi ile tedavi edilen 77/920 hastada (%8,4) anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

Geri çekilme ve yeniden tedavi çalışmalarına katılan uzun süreli adalimumab monoterapisi alan erişkin plak psöriyazisli hastalarda, yeniden tedavi sonrası adalimumab antikorlarının oranı (482 kişiden 11'i,% 2,3) geri çekilmeden önce gözlemlenen orana benzemektedir (590 kişiden 11'i ,% 1,9). Orta dereceli-şiddetli aktif pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda adalimumab alan hastalarda anti-adalimumab antikor gelişme oranı% 3,3'tür.

Crohn hastalığı olan hastalarda, 7/269 hastada (%2,6), ülseratif koliti olan hastalarda 19/487 (%3,9) hastada anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

Adalimumab ile tedavi edilen enfeksiyöz olmayan üveitli yetişkin hastaların % 4,8'inde (12/249) anti-adalimumab antikorları tespit edildi.

İmmünojenisite analizleri ürün için spesifik olduğundan bu üründeki antikor oranlarının başka ürünlerle karşılaştırılması uygun değildir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma yönelik bilgiler için, bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim

4 ila 17 yaşındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkütan olarak 24 mg/m²'lik tek bir dozun (maksimum 40 mg'a kadar) uygulanmasının ardından, ortalama kararlı durum (20-48. Haftalar arasında ölçülen değerler) serum adalimumab vadi konsantrasyonu, metotreksat olmadan adalimumab kullanımı için 5,6 ± 5,6 mikrogram/ml (%102 CV) ve metotreksatla birlikte kullanım için 10,9 ± 5,2 mikrogram /ml (%47,7 CV) olarak belirlenmiştir.

24 mg/m² dozda adalimumab uygulanan 2 ila < 4 ya da ≥ 4 yaşında ve vücut ağırlığı < 15 kg olan JIA hastalarında, ortalama kararlı durum serum adalimumab vadi konsantrasyonları, metotreksat olmadan adalimumab kullanımı için 6,0 ± 6,1 mikrogram /ml (%101 CV) ve metotreksatla birlikte kullanım için 7,9 ± 5,6 mikrogram/ml (%71,2 CV) olarak saptanmıştır.

6-17 yaşları arasındaki entezit ile ilişkili artrit hastalarına iki haftada bir subkütan olarak 24 mg/m² uygulanmasından sonra (maksimum 40 mg'ye kadar), ortalama ± SD kararlı durum (24. Haftada ölçülen değerler) adalimumab vadi konsantrasyonu; metotreksat olmadan adalimumab kullanımı için yaklaşık 8,8 ± 6,6 mikrogram/mL ve metotreksatla birlikte kullanım için 11,8 ± 4,3 mikrogram/ml olarak belirlenmiştir.

Kronik plak psöriyazisli pediyatrik hastalara iki haftada bir subkütan olarak 0,8 g/kg uygulanmasından sonra (maksimum 40 mg'ye kadar), ortalama ± SD kararlı durum adalimumab konsantrasyonu yaklaşık 7,4 ± 5,8 mikrogram/mL olarak belirlenmiştir. (%79 CV).

Orta dereceli-şiddetli CD olan pediyatrik olgularda, açık etiketli adalimumab indüksiyon dozu, 40 kg'lık vücut ağırlığı kesme noktasına bağlı olarak 0 ve 2. Haftalarda sırasıyla 160/80 ya da 80/40 mg olmuştur. Dördüncü haftada olgular, vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında Standart Doz (iki haftada bir 40/20 mg) ya da Düşük Doz (iki haftada bir 20/10 mg) idame tedavisi gruplarına randomize edilmiştir. Dördüncü haftada ulaşılan ortalama (± SD) serum adalimumab vadi konsantrasyonları, ≥ 40 kg olan olgular (160/80 mg) için 15,7 ± 6,6 mikrogram/mL ve < 40 kg olan olgular (80/40 mg) için 10,6 ± 6,1 mikrogram/mL olarak belirlenmiştir.

Randomize edildikleri tedavi grubunda kalan olgular için, 52. Haftadaki ortalama (\pm SD) serum adalimumab vadi konsantrasyonları, Standart Doz grubu için $9,5 \pm 5,6$ mikrogram/mL ve Düşük Doz grubu için $3,5 \pm 2,2$ mikrogram/mL olarak saptanmıştır. Elli iki hafta boyunca adalimumab tedavisinin sürdürüldüğü olgularda ortalama vadi konsantrasyonlar devam etmiştir. Doz sıklığı arttırılarak iki haftada bir uygulamadan haftada bir uygulama rejimine geçirilen olgular için, 52. haftadaki ortalama (\pm SD) serum adalimumab vadi konsantrasyonları, $15,3 \pm 11,4$ mikrogram/mL (haftada bir 40/20 mg) ve $6,7 \pm 3,5$ mikrogram/mL (haftada bir 20/10 mg) olarak belirlenmiştir.

Pediyatrik üveit hastalarında adalimumab maruziyeti, diğer pediyatrik hastalar üzerinden (pediyatrik psoriasis, juvenil idiyopatik artrit, pediyatrik Crohn hastalığı ve entezit ilişkili artrit) popülasyon farmakokinetik modellemesi ve çapraz endikasyon farmakokinetiğine dayalı simülasyon kullanılarak hesaplanmıştır. 6 yaşından küçük çocuklarda yükleme dozu kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik maruziyet verisi bulunmamaktadır. Öngörülen maruziyet hesaplamaları, metotreksat yokluğunda yükleme dozunun başlangıçta sistemik maruziyeti arttırabileceğine işaret etmektedir.

Dağılım

Romatoid artritli hastalarda adalimumabın tek doz farmakokinetiği bir çok çalışmada 0,25 ila 10 mg/kg arasında değişen intravenöz dozlarla belirlenmiştir. Dağılım hacmi (V_{ss}) 4,7 ila 6,0 L aralığında yer almıştır.

Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki adalimumab konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonun %31-%96'sı arasındadır.

Pediyatrik popülasyonda maruz kalma-yanıt ilişkisi:

JIA hastalarında (pJIA ve ERA) yapılan klinik araştırmalara dayanarak plazma konsantrasyonları ile PedACR 50 yanıtı arasında bir maruz kalma-karşılık ilişkisi kurulmuştur. PedACR 50 yanıtının (EC50) olasılığının yarısını oluşturan belirgin adalimumab plazma konsantrasyonu 3 mikrogram / ml (% 95 GA: 16 mikrogram / ml) idi.

Şiddetli kronik plak sedef hastalığı olan pediyatrik hastalarda adalimumab konsantrasyon ve etkililik arasındaki maruz kalma-cevap ilişkileri sırasıyla PASI 75 ve PGA temiz veya minimal için belirlenmiştir. PASI 75 ve PGA temiz veya minimal, her ikisi de yaklaşık 4,5 mikrogram/mL'lik benzer görünen EC50 ile (sırasıyla% 95 CI 0,4-47,6 ve 1,9-10,5) artan adalimumab konsantrasyonları ile artmıştır.

Erişkinler:

40 mg'lık tek bir dozun subkütan uygulanmasından sonra adalimumabın absorpsiyonu ve dağılımı yavaştır ve doruk serum konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılmaktadır. Yapılan üç çalışmada, 40 mg'lık tek bir subkütan dozu takiben, adalimumabın ortalama mutlak biyoyararlanımı %64 olmuştur. 0,25 ile 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır. 0,5 mg/kg (~40 mg) dozlarından sonra klerensler tipik olarak 11-15 ml/saat arasındadır, dağılım hacmi (V_{ss}) 5 ila 6 litre aralığında yer almıştır ve ortalama terminal faz yarı ömrü yaklaşık iki haftadır. Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki adalimumab konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonun %31-%96'sı arasındadır.

Romatoid artritli (RA) hastalarda iki haftada bir 40 mg dozunda subkütan adalimumab uygulamasını takiben ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonları, eş zamanlı uygulanan metotreksat olmaksızın yaklaşık 5 mikrogram/ml ve eş zamanlı uygulanan metotreksat ile 8-9

mikrogram/ml'dir. Kararlı durumda serum adalimumabın vadi düzeyleri 2 haftada bir ve haftada bir 20, 40 ve 80 mg'lık subkütan dozu takiben kabaca dozla orantılı biçimde yükselmiştir.

Psöriyazisli hastalarda, iki haftada bir 40 mg dozunda adalimumab uygulaması sırasında, ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonu 5 mikrogram/ml olmuştur.

Crohn hastalığı olan hastalarda, indüksiyon periyodu boyunca 0. haftada 80 mg HUMIRA, ardından 2. haftada 40 mg HUMIRA yükleme dozu, yaklaşık 5,5 mikrogram/ ml serum adalimumab vadi konsantrasyonlarına ulaşmıştır. İndüksiyon periyodu boyunca 0. haftada 160 mg HUMIRA, ardından 2. Haftada 80 mg HUMIRA yükleme dozu, serum adalimumab vadi konsantrasyonları yaklaşık 12 mikrogram/ml'ye ulaşmıştır. Her hafta 40 mg HUMIRA idame dozu alan Crohn hastalarında yaklaşık 7 mikrogram/ml ortalama kararlı durum seviyesi gözlenmiştir.

Üveitli erişkin hastalarda 0. haftada 80 mg adalimumab yükleme dozu, ardından 1. haftadan itibaren iki haftada bir 40 mg adalimumab dozu yaklaşık 8-10 mikrogram/mL ortalama kararlı durum konsantrasyonu ile sonuçlanmıştır.

Biyotransformasyon

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eliminasyon

1300'den fazla RA hastasından elde edilen verilerle yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, görünen adalimumab klerensinin, vücut ağırlığında artışla birlikte artma eğilimi gösterdiğini açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarlama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klerensini minimal düzeyde etkilediği görülmüştür. Serum serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına, AAA, bağlı olmayan) konsantrasyonlarının, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Karaciğer / böbrek yetmezliği

Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda HUMIRA ile çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler tek doz toksisitesi, yinelenen doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarına dayanarak insanlarda özel bir tehlike olmadığını göstermiştir.

Sinomologus maymunlarında 0, 30 ve 100 mg/kg dozlarında bir embriyo-fetal gelişimsel toksisite/perinatal gelişim çalışması yapılmış (her bir grupta 9-17 maymun vardır) ve fetüslerde adalimumaba bağlı hasara ilişkin bulgular görülmemiştir. Adalimumab ile karsinojenisite çalışmaları, fertilité ve postnatal toksisite için standart değerlendirme çalışmaları yapılmamıştır, çünkü kemirgen TNF'sine karşı sınırlı çapraz reaktivitesi olan bir antikor ve kemirgenlerde nötralizan antikor gelişimi için uygun bir model bulunmamaktadır.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Ürün dondurulmamalıdır. Kullanıma hazır enjektör ışıktan korunması için kutusunun içerisinde saklanmalıdır.

Kullanıma hazır enjektör 25°C'ye kadar varan sıcaklıklarda 14 güne kadar saklanabilir. Enjektör ışıktan korunmalıdır ve 14 gün süre içerisinde kullanılmadığında atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpası (bromobütül kauçuk) ve iğne kılıflı (termoplastik elastomer) iğnesi olan HUMIRA 20 mg enjeksiyonluk için kullanıma hazır çözelti içeren enjektör (tip I cam).

Her bir ambalaj

- 2 adet kullanıma hazır enjektör (0,2 ml steril çözelti), her biri için blister içerisinde 1 alkollü ped

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

HUMIRA koruyucu madde içermemektedir. Kullanılmayan veya atık tıbbi ürünler yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbvie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3.Blok Kat 1-16-17
34768 Ümraniye/İstanbul

Tel: 0216 636 06 00

Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

2018/106

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ