

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 PEN (Adalimumab 40 mg/0,8 ml) Kullanıma Hazır Enjeksiyon Kalem

UYARI

Diğer TNF blokörlerinde 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. Kontrendikasyonları).

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, 40 mg/0,8 ml adalimumab içerir.

Adalimumab “Çin Hamster Yumurtalık” hücrelerinde eksprese edilen bir rekombinant insan monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat	0,244 mg
Disodyum fosfat dihidrat	1,224 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	0,688 mg
Sodyum klorür	4,932 mg
Sodyum hidroksit (ph ayarlaması için)	0,02-0,04 mg
Mannitol	9,6 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit

HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde,

- erişkin hastalarda orta derecedeki veya şiddetli aktif romatoid artrit tedavisinde, metotreksat dahil hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar ile tedaviye karşın yeterli cevap alınamadığı durumlarda, endikedir.

HUMIRA metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir.

Yapısal Hasar: HUMIRA ve metotreksat kombinasyonunun, eklem hasarının progresyon hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği radyografik ölçütlerle gösterilmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

Metotreksat dahil bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca karşı yetersiz cevap alınan 13-17 yaşları arasındaki adelösanlarda HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde, orta derecede veya şiddetli aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tedavisinde endikedir. HUMIRA metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (Bkz. Bölüm 5.1). HUMIRA iki yaşından küçük çocuklarda araştırılmamıştır.

Psöriyatik Artrit

Hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedaviye karşın yeterli cevap alınamayan aktif ve progresif psöriyatik artritli erişkin hastalarda endikedir.

HUMIRA'nın hastalığın poliartiküler simetrik alt tipleri olan hastalarda periferik eklem hasarının progresyon hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği radyografik ölçütlerle gösterilmiştir.

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

HUMIRA, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt alınamayan ağır, aktif ankilozan spondilitli erişkinlerin tedavisinde endikedir.

Radyografik olarak AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

HUMIRA, MRI ile objektif inflamasyon bulgularının olduğu (yüksek CRP'nin eşlik ettiği ya da etmediği) ancak radyografik olarak AS kanıtı olmayan ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi aksiyal spondiloartritli yetişkin hastalarda endikedir.

Crohn Hastalığı

HUMIRA, bir kortikosteorid ve/veya bir immünosupresan ile yapılan klasik tedaviye, uygun doz ve sürelerde kullanıldığı halde yanıt alınamayan veya bu tip tedavilere karşın medikal kontrendikasyonu bulunan erişkinlerde orta ila şiddetli derecedeki, aktif Crohn olguları ve/veya fistülize Crohn olgularında endikedir.

Ülseratif kolit

HUMIRA, kortikosteroidler ve 6-merkaptopurin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi klasik tedavilere yeterli yanıt alınamayan veya intoleransı olan veya bu tür tedavilere kontrendikasyonu olan erişkin hastalarda orta ila ağır şiddetteki aktif ülseratif kolit tedavisinde endikedir.

Psöriyazis

HUMIRA, siklosporin, metotreksat veya PUVA dahil diğer sistemik terapilere cevap vermeyen veya kontrendike olan veya tolere edemeyen aday erişkin hastalarda orta ila ağır derecedeki kronik plak psöriyazis tedavisinde endikedir.

Hidradenitis suppurativa (HS)

HUMIRA, konvansiyonel sistemik HS tedavisine yeterli yanıt vermeyen erişkin hastalarda, orta ve şiddetli derecede aktif hidradenitis suppurativa (akne inversa) tedavisi için endikedir.

Üveit

HUMIRA, kortikosteroidlere yetersiz yanıt vermiş olan, kortikosteroid kullanımının azaltılması gereken veya kortikosteroid tedavisinin uygun olmadığı yetişkin hastalarda enfeksiyöz olmayan orta, arka ve panüveit tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HUMIRA tedavisi, HUMIRA'nın endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologlara, HUMIRA ile tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmana danışmaları önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

HUMIRA ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

Erişkinler:

Romatoid Artrit

Romatoid artriti olan erişkin hastalar için önerilen HUMIRA dozu, subkutan enjeksiyonla 2 haftada bir verilen 40 mg adalimumabtır. HUMIRA ile tedavi sırasında metotreksata devam edilmelidir.

HUMIRA tedavisi sırasında, glukokortikoidler, salisilatlar, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara ya da analjezik ilaçlara devam edilebilir. Metotreksat dışındaki hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların kombinasyonu ile ilgili olarak bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız.

HUMIRA ile monoterapi sırasında, tedaviye verdikleri yanıtlarında azalma meydana gelen bazı hastalarda, adalimumabın doz sıklığının haftada bir defa 40 mg'a yükseltilmesi faydalı olabilir.

Tedaviye ara verilmesi

Ameliyat öncesi veya ciddi bir enfeksiyon oluştuğunda tedaviye ara verilmesi gerekebilir.

Eldeki veriler, tedaviye 70 gün veya daha uzun süre ara verildikten sonra HUMIRA tedavisine tekrar başlanmasının, tedavi kesilmeden önceki aynı klinik yanıt ve benzer güvenlik profili ile sonuçlandığını göstermektedir.

Psöriyatik Artrit, Ankilozan Spondilit ve Radyografik olarak AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

Psöriyatik artrit ya da ankilozan spondiliti, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit olan hastalar için önerilen HUMIRA dozu, 2 haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg adalimumabtır.

Yukarıdaki endikasyonların hepsi için, mevcut veriler klinik yanıtla çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu süre içinde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam kararı dikkatle değerlendirilmelidir.

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı için erişkin hastalarda önerilen HUMIRA doz rejimi subkutan enjeksiyon yoluyla 0. haftada 80 mg ve bunu takiben 2. haftadan başlayarak iki haftada bir 40 mg'dır. Daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, 0. haftada 160 mg'lık bir doz (bir gün içinde 4 enjeksiyon olarak ya da ardışık iki gün içinde günde 2 enjeksiyon olarak), 2. hafta için 80 mg (2 enjeksiyon) şeklinde, indüksiyon dozu sırasındaki yan etki risklerinin daha yüksek olacağının farkında olarak kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra, önerilen idame dozu iki haftada bir subkutan yolla uygulanan 40 mg'dır. HUMIRA tedavisi kesildiğinde hastalığın belirti ve bulguları nüks ederse HUMIRA tekrar uygulanabilir. Bir önceki dozdan 8 hafta sonra tekrar uygulamaya dair çok az deneyim vardır.

İdame tedavisi boyunca, kortikosteroidler klinik uygulama kılavuzları ile uyumlu olarak azaltılabilir.

Aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanlarla (örn., 6-merkaptopürin ve azatiyoprin) tedaviye, HUMIRA tedavisi sırasında devam edilebilir.

Tedaviye verdikleri yanıtta azalma olan bazı hastalar, HUMIRA doz sıklığının haftada bir 40 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Tedaviye 4. haftaya dek cevap vermeyen bazı hastalarda idame tedavisine 12 hafta boyunca devam edilmesinin yararlı olduğu görülmüştür. Bu tedavi periyodunda tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedaviye devam etme kararı dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir.

Ülseratif kolit

HUMIRA'nın orta ila ağır şiddette ülseratif kolit bulunan erişkin hastalar için önerilen indüksiyon dozu rejimi, 0. haftada 160 mg (doz bir günde dört enjeksiyon veya iki ardışık gün boyunca iki enjeksiyon halinde uygulanabilir) ve 2. haftada 80 mg'dır. İndüksiyon tedavisinden sonra, önerilen doz, subkutan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir 40 mg'dır.

İdame tedavisi boyunca, kortikosteroidler klinik uygulama kılavuzları ile uyumlu olarak azaltılabilir.

Tedaviye verdikleri yanıtlarında azalma olan bazı hastalar, HUMIRA doz sıklığının haftada bir 40 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Mevcut veriler klinik yanıtla çoğunlukla 2-8 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını göstermektedir. Bu süre içinde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam edilmemelidir.

Psöriyazis

Erişkin hastalar için önerilen HUMIRA dozu, subkutan enjeksiyon yoluyla 80 mg başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg'dır. 16 haftanın içinde yanıt vermeyen hastalarda tedavi tekrar dikkatle değerlendirilmelidir.

Yetersiz yanıt veren hastalar, 16 haftanın sonrasında dozlama sıklığının haftada bir kez 40 mg'a çıkarılmasından yarar sağlayabilir. Dozlama sıklığı artırıldıktan sonra yetersiz yanıt veren hastalarda haftalık HUMIRA tedavisine devam etmenin yararları ve riskleri tekrar dikkatle değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 5.1). Dozlama sıklığının artırılmasıyla yeterli cevaba ulaşırsa, sonrasında doz iki haftada bir 40 mg'a düşürülebilir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

13 yaş ve üzerindeki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastaları için önerilen HUMIRA dozu, vücut yüzey alanına bağlı olmaksızın iki haftada bir subkutan enjeksiyon ile tek doz olarak uygulanan 40 mg adalimumabdır.

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

HUMİRA ile bu endikasyon için 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS) hastası erişkinler için önerilen HUMIRA doz rejimi, ilk olarak 1. günde 160 mg (bir günde 40 mg'lık dört enjeksiyon ya da ardışık iki günde 40 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde uygulanan) ve bunun ardından iki hafta sonra 15. günde 80 mg'dır (bir günde 40 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde uygulanan). İki hafta sonra (29. gün), tedaviye haftada bir kez 40 mg dozla devam edilir. Gerekli görülmesi halinde, HUMIRA tedavisi sırasında antibiyotiklere devam edilebilir (Bkz. Bölüm 4.4.). HUMIRA tedavisi sırasında hastanın, HS lezyonlarını her gün bir topikal antiseptik kullanarak temizlemesi önerilir.

Yeterince klinik yanıt vermeyen hastalarda, 12. haftadan sonra da tedavinin sürdürülmesi gerekirse, hastalar dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 5.1). Devam edilen uzun süreli tedavinin yararı ve riski periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Tedaviye ara verilmesi durumunda, HUMIRA tedavisine haftada bir kez 40 mg dozda tekrar başlanabilir. Devam edilen uzun süreli tedavinin yararı ve riski periyodik olarak değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 5.1).

Hidradenitis suppurativa için HUMIRA'nın 12-17 yaş arasında olan çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği henüz saptanmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir. Bu endikasyonda, 12yaşından küçük çocuklarda ilgili HUMIRA kullanımı mevcut değildir.

Üveit

Üveit görülen yetişkin hastalar için önerilen HUMIRA dozu, 80 mg başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg'dır. Tek başına HUMIRA ile tedaviye başlanması konusunda sınırlı deneyim bulunmaktadır. HUMIRA ile

tedavi; kortikosteroidlerle ve/veya diğer biyolojik olmayan immünomodülatör ajanlarla kombinasyon ile başlatılabilir. Eşzamanlı kortikosteroidlerin dozu HUMIRA ile tedavi uygulanmasına başladıktan iki hafta sonra klinik uygulamaya uygun şekilde azaltılabilir.

Devam eden uzun süreli tedavinin fayda ve riskinin yıllık bazda değerlendirilmesi önerilir (Bkz. Bölüm 5.1).

HUMIRA' nın 2-17 yaş arası çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz ortaya konmamıştır. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Uygulama şekli:

HUMIRA, bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak içindir. Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması koşuluyla ve uygun enjeksiyon tekniği yeterince öğretildikten sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta HUMIRA enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

HUMIRA ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

HUMIRA ile bu hasta popülasyonlarında çalışma yapılmamıştır. Herhangi bir doz önerisi yapılamaz.

4.3 Kontrendikasyonlar

HUMIRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Adalimumaba veya ilacın içerdiği yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda;
- Aktif tüberküloz veya sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonların varlığında (Bkz. Bölüm 4.4);
- Orta ila şiddetli derecedeki kalp yetmezliği (NYHA [New York Heart Association] sınıfı III/IV) (Bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir.

Geriyatrik kullanım

HUMIRA ile tedavi edilen vakalarda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı 65 yaş üzeri (%3,7) vakalarda, 65 yaş ve altındaki yaşlardaki (%1,5) vakalara göre daha yüksektir. Bazı vakalar ölüm ile sonuçlanmıştır. Genellikle yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için yaşlılar tedavi edilirken dikkat edilmelidir.

Pediyatrik kullanım

HUMIRA ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Enfeksiyonlar

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

HUMIRA tedavisi, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar başlatılmamalıdır. Tüberküloza maruz kalan hastalarda veya tüberküloz veya endemik mikoz (histoplazmoz, koksidiyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek bölgelere seyahat etmiş olan hastalarda HUMIRA tedavisi başlatılmadan önce yarar/risk oranı dikkatle 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 bulunduğunda, doktorlar HUMIRA kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

HUMIRA, fırsatçı fungal enfeksiyonların ortaya çıkması için zemin oluşturabilir. Bu enfeksiyonların bazıları ölüm ile sonuçlanmıştır. Hastada aktif fungal enfeksiyon veya invazif mantar enfeksiyonu riski varsa yarar/zarar oranı dikkatle tartılmalıdır.

Ciddi enfeksiyonlar

TNF -alfa blokörü ilaçlarla tedavi olan hastalarda legionella ve listeria'yı da içeren bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal (yaygın veya akciğer dışı histoplazmoz, aspergilloz, koksidiyomikoz), viral, parazitik enfeksiyonlara bağılı ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır.

HUMIRA dahil TNF blokörü kullanan hastalarda, sepsis, kandidiyazis, ve pnömosistiz bildirilmiştir.

Ciddi enfeksiyonların bir çoğı, eş zamanlı immünoşüpresif tedavi alan hastalarda görülmüştür. Bu da mevcut hastalıklarına ek olarak enfeksiyonlara karşı yatkınlığa yol açabilmektedir.

Klinik alışmalarda HUMIRA almakta olan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin artmış olduğı gösterilmiştir ve pazarlama sonrası dönemdeki bildirimler de bu bulguyu desteklemektedir. Bunlardan özellikle önem taşıyanları pnömoni, piyelonefrit, septik artrit ve sepsis gibi enfeksiyonlardır.

Tüberküloz

HUMIRA almakta olan hastalarda reaktivasyon ve yeni başlayan tüberküloz da dahil olmak üzere, tüberküloz ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu bildirimlerin büyük çoğunluğunda tüberkülozun akciğer ve akciğer dışı (dissemine) tüberküloz olduğuna dikkat edilmelidir.

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 (yani, tüberkülin deri testi ve akciğer röntgeni) yapılmalıdır (yerel öneriler uygulanabilir). Doktorlara, özellikle ağır hastalığı olan veya bağışıklığı bozulmuş hastalarda yalancı negatif tüberkülin deri testi sonucu alınma riski hatırlatılmalıdır.

Tüberküloz prevalansı yüksek olan ülkelere göç eden veya bu ülkelere seyahat eden hastalarda veya yakın zamanda aktif tüberküloz hastaları ile teması olan hastalarda, tespit edilemeyen inaktif tüberküloz olasılığı göz önünde tutulmalıdır.

Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa HUMIRA tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Aşağıda belirtilen durumlarda tedavinin fayda/risk oranı dikkatle 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 yapılmalıdır.

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 de düşünülmelidir.

Bu hastalarda anti-tüberküloz tedavi, inaktif tüberküloz enfeksiyonu riski ve anti-tüberküloz tedavinin riskleri değerlendirildikten sonra başlanmalıdır. Gerekğinde tüberküloz tedavisinde uzman bir doktora danışılmalıdır.

İnaktif tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda, HUMIRA tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavinin uygulanması, reaktivasyon riskini azaltır. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz profilaksisi uygulanmasına karşın tüberküloz reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Buna rağmen, HUMIRA almakta olan ve inaktif tüberküloz enfeksiyon tarama testleri negatif olan hastalarda aktif tüberküloz gelişmiştir. Daha önce inaktif veya aktif tüberküloz tedavisi görmüş olan bazı hastalarda, TNF bloke eden ajanlarla yapılan tedavi boyunca aktif tüberküloz gelişmiştir.

HUMIRA tedavisi gören hastalar, tedavileri boyunca aktif tüberküloz işaretleri ve semptomları bakımından gözlemlenmelidir, çünkü inaktif tüberküloz test sonuçları yanlışlıkla negatif olabilir. Tüberkülin deri testi sonuçlarının yanlışlıkla negatif olma ihtimali, özellikle ağır hasta veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda dikkate alınmalıdır.

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 bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar, TNF bloke edici ajan uygulanan hastalarda her zaman teşhis edilememiştir, bu da uygun tedavinin gecikmesine ve bazen fatal sonuçlara neden olmuştur.

TNF bloke edici ajan uygulanan hastalar, histoplazmoz, koksidiyomikoz, blastomikoz, aspergilloz, kandidiyazis ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Ateş, kırıklık, kilo kaybı, terleme, öksürme, dispne ve/veya pulmoner infiltrasyon veya eşlik eden şok olan veya olmayan diğer ciddi sistemik hastalıklar oluşan hastaların derhal tanısall değerlendirme için doktora başvurmaları gerekmektedir.

Mikozların endemik olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat eden hastalarda, sistemik fungal enfeksiyon semptomları gösterdiklerinde invazif fungal enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Hastalar histoplazmoz ve diğer invazif fungal enfeksiyonların riski altındadır ve klinisyenler, patojen(ler) teşhis edilene kadar ampirik antifungal tedaviyi düşünmelidir. Aktif enfeksiyonu olan bazı hastalarda histoplazmoz için antijen ve antikor testi negatif olabilir. Uygun olduğunda, bu hastalarda ampirik antifungal tedavisinin uygulanmasına, invazif fungal enfeksiyon teşhis ve tedavisinde uzmanlığı olan bir hekim görüşü alınarak karar verilmelidir ve şiddetli fungal enfeksiyon riski ve antifungal tedavinin riskleri gözönünde bulundurulmalıdır. Ciddi fungal enfeksiyon oluşan hastaların, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar TNF bloke edici ajan uygulamasını durdurmaları tavsiye edilir.

Hepatit B reaktivasyonu

HUMIRA dahil, TNF blokörü 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 blokörü 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 blokörleri nadir olgularda yeni ortaya çıkan santral sinir sistemi demiyelinizan hastalık (multipl skleroz ve optik nörit ve Guillain-Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalık) ya da bu hastalığın klinik semptomlarının alevlenmesi ve/veya radyografik kanıtlar 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 olmalıdırlar, bu bozukluklardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde HUMIRA'nın kesilmesi düşünülmelidir. Orta üveit ile merkezi demiyelinizan bozukluklar arasında bilinen bir ilişki mevcuttur. Enfeksiyöz olmayan orta üveit hastalarında önceden mevcut olan veya gelişmekte olan merkezi demiyelinizan bozuklukların değerlendirilmesine yönelik olarak HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli şekilde nörolojik değerlendirme gerçekleştirilmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

Klinik alışmalar sırasında subkütan HUMIRA uygulamasıyla ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar ‘seyrek’ olarak bildirilmiştir. HUMIRA ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonların sıklığı klinik çalışmalar esnasında ‘yaygın olmayan’ kategorisindedir. HUMIRA uygulamasından sonra, anafilaksi dahil 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, immüoglobülin düzeylerinin baskılanması veya efektör T-, B-, NK-hücrelerinin, monosit/makrofajların ve nötrofillerin sayılarında değişme olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmamıştır.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

TNF blokörleriyle yürütölen kontrollö klinik çalışmalarda, TNF blokörü verilen hastalarda kontrol hastalarına kıyasla lenfoma dahil daha fazla sayıda malignite olgusu gözlenmiştir. Ancak bunlar seyrek olarak ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası dönemde, TNF-blokörleri 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 blokörü ile tedavi edilen hastalarda olası bir lenfoma ya da diğer malignitelerin gelişme riski dışlanamamaktadır.

Pazarlama sonrası dönemdeki adalimumab dahil TNF- blokör eden ajanlar ile tedavi edilen (tedavi başlangıcı ≤ 18 yaş) ocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına dek olanlar) arasında, bazıları ölümcöl olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı lenfomaydı. Diğer vakalar, genellikle immünosüpresyon ile bağlantılı nadir maligniteler de dahil olmak üzere, çeşitli diğer malignitelerdi. TNF-blokörleri 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 görölen bir T hücreli lenfoma türö olan bu durum, çok agresif bir seyre sahiptir ve genelde ölümcöldür. HUMIRA ile görölen bu hepatosplenik T hücreli lenfoma vakalarının bazıları, enflamatuvar bağırsak hastalığı için HUMIRA ile eş zamanlı azatioprin veya 6-merkaptopürin kullanılan genç erişkinlerde görölmüştür. Azatioprin veya 6-merkaptopürin ile HUMIRA kombinasyonunun neden olabileceği risk dikkatlice düşünölmelidir. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişmesi riski dışlanamaz (Bkz. Bölüm 4.8).

HUMIRA kullanan 60 yaş üzeri hastalarda, periyodik servikal kanser taramasına devam edilmelidir.

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

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar, özellikle geniş kapsamlı immünosüpresif tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan

psöriyazis hastaları, non-melanoma cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Adalimumab dahil TNF-blokörleri ile tedavi edilen hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma da bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası dönemde, romatoid artrit ve diğer endikasyonlarda TNF blokör kullanımı ile bağlantılı olarak akut ve kronik lösemi bildirilmiştir. Romatoid artritli hastalar, TNF blokör edici tedavi görmeseler bile, lösemi oluşumu bakımından normal popülasyondan daha yüksek risk (iki katına kadar) altında olabilir.

Bir başka anti-TNF ajanı olan infliksimab ile yapılan tespit amaçlı bir klinik çalışmada, orta ila ağır derecedeki kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda, 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 ve yoğun sigara içilmesine bağlı malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF blokörleri 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 blokörlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (Akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Hematolojik reaksiyonlar

TNF blokör 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 enfeksiyonun canlı aşılar yoluyla ikincil iletimi konusunda veri bulunmamaktadır.

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

HUMIRA tedavisi almakta olan hastalar, canlı aşılar hariç, eş zamanlı aşı yaptırabilirler. Anne karnında adalimumaba maruz kalan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı uygulaması önerilmez.

Konjestif kalp yetmezliği

Başka bir TNF blokörü 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 (Bkz. Bölüm 4.3). 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 (Bkz. Bölüm 4.8).

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

Anakinra ve başka bir TNF blokörü 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 blokörlerinin kombinasyonundan benzeri toksisiteler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, adalimumab ve anakinra kombinasyonu önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Adalimumabın biyolojik hastalık modifiye edici diğer anti-romatizmal ilaçlarla (örn. anakinra ve abatasept) ya da diğer TNF blokörleri ile eşzamanlı kullanımı, olası enfeksiyon riski artışı ve diğer farmakolojik etkileşme nedeniyle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi

HUMIRA tedavisindeki hastalarda cerrahi prosedürlerle ilgili güvenlik deneyimi kısıtlıdır. Eğer bir cerrahi prosedür planlanıyorsa, adalimumab yarılanma-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 güvenlik deneyimi kısıtlıdır.

İnce barsak obstrüksiyonu

Crohn hastalığı tedavisine yanıtlanamaması, ameliyat gerektirebilecek sabit fibrotik striktür varlığını gösterebilir. Mevcut veriler, HUMIRA'nın striktürlere neden olmadığını veya şiddetlendirmedini düşündürmektedir.

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her 0,8 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum" içermediği kabul edilebilir.

Bu tıbbi ürün her 0,8 ml'sinde 9,6 mg mannitol içersede; uygulama yolu nedeniyle uyarıya gerek olmaz.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HUMIRA, ya monoterapi olarak ya da metotreksat ile eşzamanlı uygulandığı romatoid artrit, poliartriküler 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 önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

HUMIRA ve abatasept kombinasyonu önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

Maymunlarda yürütülen bir gelişimsel toksisite çalışmasında herhangi bir maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite göstergesi bulunmamıştır. Adalimumabın postnatal toksisite üzerindeki etkisine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3). Ancak hayvanlardaki üreme ve gelişim çalışmaları, insanlardaki yanıtları öngörebilmek için her zaman yeterli olmayacağı için, çok gerekmedikçe gebelikte HUMIRA kullanılmamalıdır.

TNF- α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik sırasında verilen adalimumab yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir.

Bununla birlikte, 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 önerilmez.

Adalimumabın gebelik sırasında uygulanması önerilmez.

Laktasyon dönemi

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

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

Üreme Yeteneği/ Fertilite

Adalimumabın fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

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

HUMIRA pivotal kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 60 aya kadar veya daha fazla süreyle 9506 hasta üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmalar hastalık süresi kısa ya da uzun olan romatoid artrit hastaları, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarının yanı sıra psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveit hastalarını kapsamaktadır. Advers reaksiyon verileri, pivotal kontrollü çalışmalarda HUMIRA uygulanan 6089 hasta ve kontrollü dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3801 hastayı kapsayan çalışmalara ve spontan bildirimlere dayanmaktadır.

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.

Güvenlilik profilinin özeti

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-blokörleri immün sistemi etkilemekte ve bu ajanların kullanımı, vücudun enfeksiyona ve kansere karşı olan savunmasını etkileyebilmektedir. HUMIRA kullanımı ile 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 benzerdi.

İstenmeyen etkiler

Hem klinik, hem de laboratuvar pivotal çalışmalarda nedensel olarak en azından olasılıkla adalimumaba bağlı olan advers olaylar, aşağıda sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre 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 (sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). 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. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile İstenmeyen etkiler bölümlerinde daha fazla bilgi olması durumunda, Sistem Organ Sınıfı başlıklarında asteriks (*) ile belirtilmiştir.

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⁾

Selim ve habis neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)*

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

Kan ve lenfatik sistem 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 :	Sarkoidosis ¹⁾ , vaskülit
Seyrek :	Anafilaksi ¹⁾

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:	Miyokard infarktüsü 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⁾ , interstitiyel 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, gastroözofajial reflü hastalığı, sicca sendromu
Yaygın olmayan:	Pankreatit, disfaji, yüz ödemi
Seyrek:	Intestinal perforasyon

Hepatobiliyer hastalıklar *

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

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın:	Raş (eksfolyatif raş dahil)
Yaygın:	Psöriyazisin yeni oluşması veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil) ¹⁾ , ürtiker, bere (purpura dahil), dermatit (egzama dahil), onikoklazis, hiperhidrozis, alopesi ¹⁾ , pruritus
Yaygın olmayan:	Gece terlemesi, skar

Seyrek:	Eritema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson sendromu ¹⁾ , anjioödem ¹⁾ , kütanöz vaskulit ¹⁾
Bilinmiyor:	Dermatomyosit semptomlarının kötüleşmesi ¹⁾

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 eritematozis
Seyrek:	Lupus benzeri sendrom

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın:	Renal yetmezlik, hematüri
Yaygın olmayan:	Nöktüri

Reproduktif sistem ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Erektile disfonksiyon
-----------------	-----------------------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde reaksiyon (enjeksiyon yeri eritemi dahil)
Yaygın:	Göğüs ağrısı, ödem, pireksi ¹⁾ (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, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar*

Yaygın:	Yara yerinde iyileşmede gecikme
---------	---------------------------------

*Daha fazla bilgi bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8’de bulunabilir.

**Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir.

¹⁾ Spontan bildirim verileri dahildir.

Hidradenitis suppurativa

Haftada bir kez HUMIRA uygulanarak tedavi edilen HS hastaları için güvenlik profili, HUMIRA’nın bilinen güvenlik profiliyle tutarlılık göstermiştir.

Üveit

HUMIRA ile iki haftada bir tedavi uygulanan üveit hastalarındaki güvenlik profili HUMIRA’nın bilinen güvenlik profiliyle tutarlı olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

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

Seçilen istenmeyen etkilerin tanımı:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivot 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 pivot klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı, HUMIRA ile tedavi edilen erişkin ve çocuklarda 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, pneumocystis carinii pnömonisi, 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 hastalarındaki bir HUMIRA çalışması sırasında 2 ila 17 yaşları arasındaki 655,6 hasta yılına maruz kalan 249 hastada malignite gözlenmemiştir.

Buna ilaveten, pediatrik Crohn hastalığı hastalarındaki bir HUMIRA çalışması sırasında 258,9 hasta yılına maruz kalan 192 pediatrik hastada hiçbir malignite gözlenmemiştir.

Erişkin orta derecede ile şiddetli aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak ankilozan spondilit kanıtı bulunmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveit hastalarında yürütülen en az 12 haftalık pivotal HUMIRA çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında, lenfoma ve melanoma-dışı cilt 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 4,0 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 3,8 ay idi).

Melanoma-dışı cilt 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 cilt 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. Lenfomaların oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 0,7 (0,2, 2,7), kontrol hastalarında da 1000 hasta yılı başına 0,6 (0,1, 4,5) olmuştur.

6427 hastayı kapsayan, medyan süresi yaklaşık 3,3 yıl olan ve 26,439 hasta yılından fazla tedavi süresini temsil eden klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve halen sürmekte olan ve tamamlanmış açık etiketli çalışmalarda, lenfoma ve melanoma-dışı cilt kanserleri harici gözlemlenen malignite oranı 1000 hasta yılı başına yaklaşık 8,5'dir. Melanoma-dışı cilt kanserlerinin gözlemlenen oranı 1000 hasta yılı başına yaklaşık 9,6'dır ve lenfoma için gözlemlenen oran 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1,3'tür.

Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası tecrübelerine göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında, bildirilen malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 2,7'dir. Bildirilen melanoma dışı cilt kanserleri ve lenfomaların oranı, sırasıyla 1000 hasta yılı başına yaklaşık olarak 0,2 ve 0,3'dür (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 titrelerde olduğu bildirilmiştir. Bütün romatoid artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarında HUMIRA ile tedavi edilen 3441 hastadan ikisinde yeni başlayan lupusa benzer 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 gören hastaların %3,7'sinde ALT yükselmeleri $\geq 3 \times \text{NÜS}$ iken, kontrol grubunda bu oran %1,6'dır.

HUMIRA ile plak psöriyasis 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 $\geq 3 \times \text{NÜS}$ iken, kontrol tedavisi grubunda bu oran %1,8'dir.

JIA çalışmasında, plasebo ve adalimumaba maruz kalan hastalardaki az sayıda transaminaz yükselmeleri küçük ve benzer bulunmuştur ve daha çok metotreksat ile kombinasyonda oluşmuştur.

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 $\geq 3 \times \text{NÜS}$ iken kontrol grubunda da bu oran %0,9'dur.

Dozu vücut ağırlığına göre ayarlanan ve 52 haftaya varan bir süre boyunca uygulanan indüksiyon tedavisini takiben, vücut ağırlığına göre ayarlanmış iki idame dozu rejiminin Crohn hastalığı olan pediatrik hastalardaki etkililik ve güvenliliğin değerlendirildiği HUMIRA ile yapılan Faz 3 çalışmada, hastaların %2,6'sında (5/192) ALT düzeyinde $\geq 3 \times$

NÜS şeklinde artışlar ortaya çıkmış ve söz konusu hastaların 4'ünü, başlangıçta eşzamanlı olarak immünosupresan ilaçlar kullanan hastalar oluşturmuştur.

HUMIRA ile yapılan kontrollü çalışmalarda (0. haftadaki 160 mg ve 2. haftadaki 80 mg'lık başlangıç dozlarını takiben 4. haftadan itibaren haftada bir kez 40 mg), kontrol dönemi süresi 12-16 hafta arasında değişen hidradenitis suppurativa hastalarında, $\geq 3 \times$ NÜS şeklindeki ALT artışları HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve kontrol grubundaki hastaların %0,6'sında ortaya çıkmıştır.

Üveit hastaları üzerinde 80 haftaya varan süreyle gerçekleştirilen, HUMIRA tedavisi ve kontrol tedavisi uygulanan hastalarda sırasıyla 166,5 gün ve 105,0 günlük medyan 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 $\geq 3 \times$ ULN düzeyinde ALT yükselmeleri ortaya çıkmıştır.

Tüm endikasyonlardaki klinik araştırma hastalarında görülen ALT değerlerindeki yükselme asemptomatiktir ve pek çok durumda yükselmeler geçici olup devam eden tedavide ortadan kalkmıştır. Bununla beraber, pazarlama sonrası raporlarında, adalimumab alan hastalarda karaciğer yetmezliğinin yanı sıra otoimmün hepatiti de kapsayan hepatit gibi karaciğer yetmezliği öncesinde seyredebilen daha az şiddetli karaciğer bozuklukları da bildirilmiştir.

Azatioprin/6-merkaptopürin ile eş zamanlı tedavi

Erişkin Crohn hastalarında yapılan çalışmalarda, HUMIRA'nın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında, HUMIRA ve azatioprin/6-merkaptopürin 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: İmmünosupresanlar, Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB04

Etki mekanizması

Adalimumab, Tümör Nekroz Faktörü (TNF)'ne 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 düzeylerinin değişmesi de dahil 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 bazal değerlere göre hızlı bir azalma gözlenmiştir. Kıkırdak hasarından sorumlu olan dokunun yeniden yapılanması sürecine yol açan matriks metalloproteinazların (MMP-1 ve MMP-3) düzeyleri de HUMIRA uygulamasından sonra düşmüştür. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda kronik inflamasyonun hematolojik bulgularında çoğunlukla düzelme meydana gelmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artriti, Crohn hastalığı, ülseratif koliti ve hidradenitis suppurativası 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 araştırmalarda, adalimumab ile tedavi edilen hastalarda mukoza iyileşmesine ilişkin kanıtlar olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik**Romatoid Artrit (RA)**

HUMIRA, bütün romatoid artrit klinik çalışmalarında 3000'i aşkın hasta üzerinde değerlendirilmiştir. HUMIRA'nın etkililiği ve güvenliliği beş adet randomize, çift kör ve iyi kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Bazı hastalar 120 aya varan sürelerle tedavi edilmiştir.

I numaralı RA çalışmasında, en az bir tane hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçla tedavide başarısız kalınan ve haftada 12,5-25 mg (metotreksat intoleransı olanlarda 10 mg) metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen ve metotreksat dozu haftada 10-25 mg arasında sabit seyreden, 18 yaş ve üstü 271 orta veya şiddetli aktif romatoid artrit hastası değerlendirilmiştir. Hastalara 24 hafta süreyle 2 haftada bir, 20, 40 veya 80 mg HUMIRA ya da plasebo dozları verilmiştir.

II numaralı RA çalışmasında en az bir adet hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçla tedavide başarısız kalınan, 18 yaş ve üstü 544 orta veya şiddetli aktif romatoid artrit hastası değerlendirilmiştir. 26 hafta süreyle, 20 veya 40 mg dozunda subkütan HUMIRA enjeksiyonu (alternatif haftalarda plasebo verilmek üzere) iki haftada bir, ya da her hafta uygulanmış ve plasebo grubuna aynı süreyle her hafta plasebo verilmiştir. Başka hiçbir hastalık modifiye edici ilacın kullanılmasına izin verilmemiştir.

III numaralı RA çalışmasında haftada 12,5-25 mg (metotreksat intoleransı olanlarda 10 mg) metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen ve metotreksat dozu haftada 12,5-25 mg arasında sabit seyreden, 18 yaş ve üstü 619 orta veya şiddetli aktif romatoid artrit hastası

değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç grup vardır. İlk gruba 52 hafta süreyle her hafta plasebo enjeksiyonu uygulanmıştır. İkinci gruba 52 hafta süreyle her hafta 20 mg HUMIRA uygulanmıştır. Üçüncü gruba dönüşümlü olarak alternatif haftalarda plasebo enjeksiyonları yapılmak üzere iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanmıştır. İlk 52 hafta tamamlandıktan sonra, 457 hasta 10 yıla varan süreyle iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanan açık etiketli bir uzatma fazına kaydedilmiştir.

IV numaralı RA çalışmasında, 18 yaş ve üstü 636 orta veya şiddetli aktif romatoid artrit hastasında primer olarak güvenlik değerlendirilmiştir. Hastaların ya hiç hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç kullanmamış olmalarına ya da tedavinin en az 28 gün stabil olması şartıyla, mevcut romatolojik tedavilerini sürdürmelerine izin verilmiştir. Bu tedavi rejimleri metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin ve/veya altın tuzlarını içermektedir. Hastalar 24 hafta süreyle 2 haftada bir 40 mg HUMIRA veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

V numaralı RA çalışmasında, daha önce hiç metotreksat kullanmamış, erken dönemli (ortalama hastalık süresi 9 aydan daha az), orta derecede veya şiddetli aktif romatoid artrit olan 799 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 104 hafta süreyle iki haftada bir HUMIRA 40 mg ve metotreksat kombinasyon tedavisi ile iki haftada bir HUMIRA 40 mg monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin, romatoid artrit bulgu ve semptomları ve eklem hasarındaki progresyon hızını azaltmadaki etkililiği incelenmiştir. 104 haftanın tamamlanmasından sonra, 297 hasta 10 sene boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA'nın uygulandığı açık etiketli faz çalışmasına dahil edilmiştir.

Çalışma I, II ve III'de primer sonlanım noktası ve Çalışma IV'de sekonder sonlanım noktası 24. veya 26. haftalarda ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. V numaralı çalışmada primer sonlanım noktası, 52. haftada ACR 50 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesidir. III ve V numaralı çalışmaların ilave primer sonlanım noktaları 52. haftada hastalık progresyonunun (röntgen sonuçlarıyla saptanan) gerilemesi olmuştur. Çalışma III'de aynı zamanda yaşam kalitesindeki değişimler de primer sonlanım noktası olmuştur.

ACR Yanıtı

HUMIRA ile tedavi edilen ve ACR 20, 50 ve 70 yanıtlarına ulaşan hastaların yüzdesi I, II ve III numaralı çalışmalar arasında tutarlı olmuştur. İki haftada bir 40 mg dozu ile alınan sonuçlar Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1: Plasebo Kontrollü Çalışmalarda ACR Yanıtları (Hastaların Yüzdesi)

Yanıt	Çalışma I ^{a*}		Çalışma II ^{a*}		Çalışma 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	GD	GD	GD	GD	%24,0	%58,9
ACR 50						
6 ay	%6,7	%52,4	%8,2	%22,1	%9,5	%39,1
12 ay	GD	GD	GD	GD	%9,5	%41,5
ACR 70						
6 ay	%3,3	%23,8	%1,8	%12,4	%2,5	%20,8
12 ay	GD	GD	GD	GD	%4,5	%23,2

^aÇalışma I’de 24. haftada, Çalışma II’de 26. haftada ve Çalışma III’te 24 ve 52. haftalarda

^b İki haftada bir uygulanan 40 mg HUMIRA

^c MTX= Metotreksat

*p<0.01, plaseboya karşı HUMIRA

GD= Geçerli değil

I-IV numaralı RA çalışmalarında ACR yanıtı kriterlerinin bütün bireysel bileşenleri (duyarlı ve şiş eklemlerin sayısı, doktor ve hasta tarafından yapılan hastalık aktivitesi ve ağrı değerlendirmeleri, iş göremezlik indeksi (HAQ) skorları ve CRP (mg/dl) değerleri), 24. veya 26. haftalarda plaseboya göre düzelme göstermiştir. III numaralı çalışmada bu düzelmeler 52 hafta boyunca devamlı olmuştur.

III numaralı RA çalışmasının açık etiketli uzatma fazında 10 yıla kadar izlenen hastaların çoğunluğunda ACR yanıt oranları devam etmiştir. İki haftada bir 40 mg HUMIRA dozuna randomize edilmiş olan 207 hastadan 114’ü, 5 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA almaya devam etmiştir. Bu hastalar arasında 86 (%75,4), 72 (63,2) ve 41 (%36) hastada, 60. ayda sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtları elde edilmiştir. 207 hastadan 81’i iki haftada bir 40 mg HUMIRA tedavisine 10 sene boyunca devam etmişlerdir.

IV numaralı RA çalışmasında HUMIRA artı standart tedavi ile tedavi edilen hastaların ACR 20 yanıtı, plasebo artı standart tedavi ile tedavi edilen hastalardaki yanıtı göre istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde daha iyiydi (p<0.001).

I-IV numaralı RA çalışmalarında, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda tedaviye başlandıktan sonra bir-iki hafta gibi erken bir sürede, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ACR 20 ve 50 yanıtlarına ulaşılmıştır.

Erken dönemdeki ve daha önce metotreksat kullanmamış romatoid artrit hastalarının yer aldığı V numaralı RA çalışmasında, HUMIRA ve metotreksat ile yapılan kombinasyon tedavisi 52. haftada, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı olarak daha büyük ACR yanıtları elde edilmiş ve bu yanıtlar 104. haftada kalıcı olmuştur (Bkz. Tablo 2).

Tablo 2: RA Çalışma V ACR Yanıtları (hastaların yüzdesi)

Yanıt	MTX n=257	HUMIRA n=274	HUMIRA/MTX 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 çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.

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

^c p değeri HUMIRA monoterapisi ve metotreksat monoterapisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan 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 artriti olan hastalarda “düşük düzeyli hastalık hali” sağlanmasında metotreksat ve HUMIRA monoterapilerinden klinik ve istatistik olarak daha üstündür (sırasıyla p <0,001 ve p <0,001). İki monoterapi kolundaki yanıtlar benzerdir (p=0,447). Başlangıçta HUMIRA monoterapisi veya HUMIRA/metotreksat kombinasyon terapisine randomize edilen açık etiketli uzatma çalışmasına dahil edilmiş hastalardan 171’i 10 yıllık HUMIRA tedavisini tamamlanmışlardır. Bunlar arasında 109 hasta (% 63,7) 10 yıl süre ile remisyonda kalmıştır

Radyografik Yanıt

Hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu III numaralı RA çalışmasında, yapısal eklem harabiyeti radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye total Sharp skoru ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem aralığı daralma skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir. HUMIRA/metotreksat hastaları 6 ve 12. aylarda, tek başına metotreksat alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha az radyografik progresyon göstermişlerdir (Bkz. Tablo 3).

III numaralı RA çalışmasının açık etiketli uzatma fazında, bir grup hastada, yapısal harabiyetin progresyon hızındaki azalma 8 yıl ve 10 yıl kadar süreyle de devam etmiştir. 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 hastada, 0,5 veya daha az TSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme tespit edilmemiştir.

Tablo 3: RA Çalışma III’te 12 Ay Boyunca Radyografik Ortalama 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
EAD ^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 V numaralı çalışmada, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye total Sharp skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir (Tablo 5’e bakınız).

Tablo 4: RA Çalışma V'te 52. Haftada Radyografik Ortalama Değişimler

	MTX n=257 (%95 Güven Aralığı)	HUMIRA n=274 (%95 Güven Aralığı)	HUMIRA/M TX 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 çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.

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

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

52 haftalık 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 yüksektir.

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 III numaralı çalışmanın 52. haftası için önceden tanımlanmış bir primer 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 III numaralı çalışmada 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 (Çalışma I, III, IV), bu skorlar ile ölçülen yorgunluğu istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır.

III numaralı RA çalışmasında fiziksel fonksiyondaki iyileşmeler, açık etiketli tedavinin 520. haftasında (120 ay) da devam etmektedir. Yaşam kalitesindeki iyileşmeler 156. haftaya (36 ay) kadar ölçülmüştür ve iyileşmelerin bu döneme kadar kalıcı olduğu görülmüştür.

V numaralı RA çalışmasında HAQ iş göremezlik indeksi ve SF 36'nın fiziksel bileşenindeki iyileşmeler, HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi ile, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA monoterapisine kıyasla 52. haftada daha yüksektir ve bu yükseklik 104. haftada da devam etmektedir ($p < 0,001$). Açık etiketli uzatma çalışmasını tamamlayan 250 olgu arasında, 10 yıllık tedavi boyunca fiziksel fonksiyonlardaki iyileşme kalıcı olmuştur.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA)

HUMIRA'nın güvenliliği 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 juvenil idiyopatik artiriti olan çocuklarda yapılan iki araştırmada (JIA I ve II) değerlendirilmiştir.

pJIA I

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği poliartiküler juvenil idiyopatik artrit olan 171 çocukta (4-17 yaş) çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir çalışmada değerlendirildi. Açık etiket giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya MTX (metotreksat) ile tedavi edilmeyen iki grupta kademelendirildiler. MTX ile tedavi edilmeyen grup daha önce hiç MTX tedavisi almamış ve çalışmadan en az 2 hafta önce MTX tedavisi sonlandırılmış hastalardı. Hastalar NSAİİ ve/veya prednisonun stabil dozlarında ($\leq 0,2$ mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kaldılar. OL LI fazında, tüm hastalar 16 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m^2 'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA aldılar. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, medyan ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 5'da sunulmaktadır.

Tablo 5: Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları adalimumab dozuna göre dağılımı

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

Pediyatrik ACR 30 yanıtını 16. haftada gösteren hastalar, çift-kör fazda randomize edilmiştir. Hastalık alevlenme kriteri, 6 Pediyatrik ACR temel kriterinden 3 veya 3'ten fazlasında başlangıçtan $\geq 30\%$ kötüleşme, ≥ 2 aktif eklem ve 6 kriterin en fazla 1'inde $>30\%$ iyileşme olarak tanımlanmıştır. Hastalar 32 hafta sonra veya hastalık alevlenmesinde açık etiketli uzatma fazına kaydedilmek üzere uygun kabul edilmişlerdir.

Tablo 6: JIA çalışmasında Ped ACR 30 Yanıtları

Kol	MTX		MTX olmadan	
Faz				
OL-LI 16. hafta				
Ped ACR 30 yanıtı (n/N)	%94,1 (80/85)		%74,4 (64/86)	
Etkililik Sonuçları				
Çift kör 32. hafta	HUMIRA /MTX (N = 38)	Placebo MTX (N = 37)	HUMIRA (N = 30)	Plasebo (N = 28)
32. hafta sonunda hastalık alevlenmeleri ^a (n/N)	%36,8 (14/38)	%64,9 (24/37) ^b	%43,3 (13/30)	%71,4 (20/28) ^c
Hastalık alevlenmesine kadar geçen medyan süre	>32 hafta	20 hafta	>32 hafta	14 hafta

^a Plasebo ile tedavi edilen hastalardan belirgin olarak daha yüksek olan 48. hafta Ped ACR 30/50/70 yanıtları

^b p = 0,015

^c p = 0,031

16. haftada yanıt verenler (n=144) arasından, çalışma boyunca HUMIRA alan hastalarda OLE fazında Pedyatrik ACR 30/50/70/90 yanıtları altı yıla varan bir süre boyunca devam etmiştir. Başlangıçta yaş grubu 4-12 olan 11 olgu ile başlangıçta yaş grubu 13-17 olan 8 olgu olmak üzere toplamda 19 olgu tedaviye ≥ 6 yıl devam edilmiştir.

Yanıtların genel olarak iyi olduğu ve tek başına HUMIRA tedavisine kıyasla HUMIRA ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha az sayıda hastada antikor geliştiği saptanmıştır. Bu sonuçlara bakarak, HUMIRA'nın, metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılması ve metotreksat kullanımını uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

İki haftada bir HUMIRA 40 mg, 24 hafta süreli, randomize çift-kör, plasebo kontrollü iki çalışmada, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen aktif ankilozan spondilitli (tüm gruplarda ortalama bazal hastalık aktivitesi skoru [Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)] 6,3 idi) 393 hasta üzerinde değerlendirildi. Yetmiş dokuz hasta (%20,1) eş zamanlı olarak hastalık modifiye edici ilaçlar ile, ve 37 hasta (%9,4) ise yine eş zamanlı olarak glukokortikoidler ile de tedavi edilmiştir. Kör dönemi, hastalara iki haftada bir HUMIRA 40 mg uygulanan, 28 haftaya kadar süren, ilave bir açık etiketli dönem izlemiştir. 12, 16 veya 20. haftalarda ASAS 20 yanıtı elde edilemeyen hastalara (n=215, %54,7), açık etikete erken kaçış prensibiyle iki haftada bir subkütan adalimumab 40 mg uygulanmıştır ve bu hastalar daha sonra, çift kör istatistik analizlerde yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

315 hastalı daha büyük bir AS çalışmasında (VIII) sonuçlar, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların, ankilozan spondilit bulgu ve semptomlarında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme sağladıklarını göstermiştir. Anlamlı yanıt ilk kez 2. haftada gözlenmiştir ve 24. haftaya kadar devam etmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Plasebo Kontrollü AS Çalışmasında (Çalışma VIII) Etkililik Yanıtları
Bulgu ve Semptomlarda Azalma

Yanıt	Plasebo N=107	HUMIRA N=208
ASAS ^a 20		
2. hafta	%16	%42***
12. hafta	%21	%58***
24. hafta	%19	%51***
ASAS 50		
2. hafta	%3	%16***
12. hafta	%10	%38***
24. hafta	%11	%35***
ASAS 70		
2. hafta	%0	%7**
12. hafta	%5	%23***
24. hafta	%8	%24***
BASDAI ^b 50		
2. hafta	%4	%20***

12. hafta	%16	%45***
24. hafta	%15	%42***

***, ** p<0,001 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, 2, 12 ve 24. haftalarda HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için < 0,01

^a Ankilozan Spondilit değerlendirmeleri

^b Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda gerek SF 36, gerekse Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketinde (ASQoL) 12. haftada anlamlı olarak daha büyük iyileşme elde edilmiştir ve bu iyileşme 24. haftaya kadar kalıcı olmuştur.

Aktif ankilozan spondiliti olan 82 erişkin hastada yürütülen daha küçük çift kör, plasebo kontrollü AS çalışması II'de benzer eğilimler (istatistiksel olarak tümü anlamlı olmayan) görüldü.

Radyografik AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

İki haftada bir HUMIRA 40 mg, randomize, 12 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, ≥ 1 NSAİİ tedavisine yeterli yanıt vermeyen ya da bu tedaviyi tolere edemeyen veya NSAİİ'ler için bir kontrendikasyonun bulunduğu radyografik bulgusu olmayan aktif aksiyal spondiloartritli (başlangıçtaki ortalama hastalık aktivitesi skoru [Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)], HUMIRA ile tedavi edilen hastalar için 6,4 ve plasebo uygulanan hastalar için 6,5 idi.) 185 hasta üzerinde değerlendirildi.

33 hasta (%18) eş zamanlı olarak hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla ve 146 hasta (%79) ise yine eş zamanlı olarak NSAİİ'lerle de tedavi edilmiştir. Çift- kör dönemi, hastalara iki haftada bir subkutan yolla HUMIRA 40 mg uygulanan, 144 haftaya kadar süren, ilave bir açık etiketli dönem izlemiştir. 12. haftadaki sonuçlar, HUMIRA ile tedavi edilen hastalardaki radyografik AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartritli belirti ve semptomları, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (Tablo 8).

Tablo 8 : Plasebo Kontrollü Aksiyal SpA Çalışmasında Etkinlik Yanıtı

Çift-Kör 12. Haftadaki Yanıt	Plasebo N=94	HUMIRA N=91
ASAS ^a 40	%15	%36***
ASAS 20	%31	%52**
ASAS 5/6	%6	%31***
ASAS Kısmi Remisyon	%5	%16*
BASDAI ^b 50	%15	%35**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS İnaktif Hastalık	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI Sarkoiliak Eklemler ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Omurga ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a ASAS = Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği

^b Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

^c Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivitesi Skoru

^d başlangıca kıyasla ortalama değişiklik

^e plasebo n=91 ve HUMIRA n=87

^f yüksek duyarlılık C-Reaktif Proteini (mg/L)

^g plasebo n=73 ve HUMIRA n=70

^h Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu

ⁱ plasebo ve HUMIRA n=84

^j plasebo n=82 ve HUMIRA n=85

***, **, * HUMIRA ve plasebo arasında yapılan tüm karşılaştırmalar için, sırasıyla p < 0,001, < 0,01 ve < 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı.

Açık etiketli uzatma çalışmasında, 156. hafta boyunca HUMIRA tedavisi ile belirti ve semptomlarda iyileşme kalıcı oldu.

Enflamasyonun inhibisyonu

HUMIRA ile tedavi edilmiş olan hastalarda sırasıyla, 156. hafta ve 104. hafta boyunca, hem Sarkoiliak Eklemler hem Omurganın hs-CRP ve MRI ile ölçülen enflamasyon belirtilerinde anlamlı iyileşme kalıcı oldu.

Yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon, HAQ-S ve SF-36 anketleri kullanılarak değerlendirilmiştir. HUMIRA'nın, başlangıçtan 12. haftaya kadar HAQ-S toplam skoru ve SF-36 Fiziksel Bileşen Skorunda (PCS) plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha büyük bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Açık etiketli uzatma çalışmasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşme 156. hafta boyunca kalıcı oldu.

Psöriyatik Artrit

İki haftada bir 40 mg şeklinde uygulanan HUMIRA, PsA Çalışma I ve PsA Çalışma II adlarındaki plasebo kontrollü iki çalışmada, orta ile şiddetli derecedeki aktif psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. Yirmi dört hafta süreli PsA Çalışma I'de, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç tedavisine yetersiz yanıt veren 313 erişkin hasta tedavi edilmiştir; bunların yaklaşık %50'si metotreksat almaktaydı. On iki hafta süreli PsA Çalışma II'de, DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren 100 hasta tedavi edilmiştir. İki çalışmanın bitiminde, 383 hasta açık etiketli uzatma çalışmasına alınmıştır ve bu çalışmada iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanmıştır.

İncelenen hasta sayısının az olması nedeniyle, HUMIRA'nın ankilozan spondilit benzeri psöriyatik artropati hastaları üzerinde gösterdiği etkililiği konusundaki kanıtlar yetersizdir.

Tablo 9 : Plasebo Kontrollü Psöriyatik Artrit Çalışmalarında ACR Yanıtları
(Hastaların Yüzdesi)

Yanıt	PsA Çalışma I		PsA Çalışma II	
	Plasebo N=162	HUMIRA N=151	Plasebo N=49	HUMIRA N=51
ACR 20				
12. hafta	%14	%58***	%16	%39*
24. hafta	%15	%57***	GD	GD
ACR 50				
12. hafta	%4	%36***	%2	%25***
24. hafta	%6	%39***	GD	GD
ACR 70				
12. hafta	%1	%20***	%0	%14*
24. hafta	%1	%23***	GD	GD

*** $p < 0,001$, HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için.

* $p < 0,05$, HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için.

GD= Geçerli değil.

PsA Çalışma I'deki ACR yanıtları, eş zamanlı metotreksat tedavisi uygulandığında veya uygulanmaksızın, benzer niteliktedir. Açık etiketli uzatma çalışmasında ACR yanıtları, 136. haftaya kadar devam etmiştir.

Psöriyatik artrit çalışmalarında radyografik yanıtlar değerlendirilmiştir. Çalışmanın çift kör döneminde, hastalara HUMIRA veya plasebo uygulanırken, başlangıçta ve 24. haftada, ayrıca çalışmanın açık etiketli döneminde, bütün hastalara HUMIRA uygulanırken 48. haftada, el, bilek ve ayak radyografileri çekilmiştir. Distal inter falanjiyal eklemleri içeren (romatoid artrit için kullanılan TSS ile aynı olmayan) Modifiye Total Sharp Skoru (mTSS) kullanılmıştır.

HUMIRA tedavisinin periferik eklem hasarı gelişmesini azaltması, plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değişim olarak alındığında, mTSS skoru (ortalama + SD) $0,8 \pm 2,5$ plasebo grubunda (24. haftada) ve $0,0 \pm 1,9$ HUMIRA grubunda (48. haftada) olmuştur ($p < 0,001$).

HUMIRA ile tedavi edilen ve başlangıçtan itibaren 48. haftaya kadar radyografik progresyon olmayan hastalardan ($n=102$) %84'ünde, tedavinin 144 haftalık süresi boyunca radyografik progresyon görülmemiştir.

HUMIRA ile tedavi edilen hastalar 24. haftada, HAQ ve Kısa Sağlık Araştırma Formu (SF 36) olarak değerlendirildiğinde, plasebo uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak önemli fiziksel fonksiyon gelişmesi göstermiştir. Fiziksel fonksiyonların iyileşmesi, açık etiketli uzatma çalışmasında 136. haftaya kadar devam etmiştir.

Crohn Hastalığı

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

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI < 150 olarak tanımlanmıştır) iki çalışmada, CD Çalışması I (CLASSIC I) ve CD Çalışması II (GAIN) değerlendirilmiştir. CD Çalışması I'de daha önce TNF blokörü kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir; 0. ve 2. haftada plasebo, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA, 0. haftada ve 2. haftada 40 mg HUMIRA, 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 vermeyen hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır ve bu nedenle bu hastalar daha fazla araştırılmamıştır.

Klinik remisyonun idamesi CD Çalışması III'de (CHARM) değerlendirilmiştir. CD Çalışması III'de 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 haftadır. 4. haftada klinik yanıt veren hastalar (CR-70 = CDAI $\geq$ 70 kadar düşüş) 4. haftada klinik yanıt vermeyenlerden ayrı olarak analiz edilmişlerdir. Sekizinci haftadan sonra kortikosteroidin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

Tablo 10: Klinik Remisyon İndüksiyonu ve Yanıt (Hastaların Yüzdesi)

	<u>CLASSIC I: Önceden İnfliksımab Kullanmamış Hastalar</u>		<u>GAIN: Önceden İnfliksımab Kullanmış Hastalar</u>	
	<u>Plasebo</u> <u>N=74</u>	<u>HUMIRA</u> <u>160/80 mg</u> <u>N=76</u>	<u>Plasebo</u> <u>N=166</u>	<u>HUMIRA</u> <u>160/80 mg</u> <u>N=159</u>
4. hafta				
Klinik remisyon	%12	%36*	%7	%21*
Klinik yanıt (CR-100)	%24	%50**	%25	%38**

Bütün p-değerleri HUMIRA ve plasebonun eşlenik karşılaştırmalarıdır

* p<0,001

** p<0,01

Sekizinci 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'i (499/854) klinik yanıt vermiş ve primer analizde değerlendirilmiştir. Dördüncü haftadaki klinik yanıt alınanların %48'i, daha önce başka TNF-blokörleri uygulanmış olan hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 11'de sunulmaktadır.

Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF-blokörleri uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

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

Tablo 11: Remisyonun İdamesi ve Yanıtlar (Hastaların Yüzdesi)

	Plasebo	40 mg HUMIRA iki haftada bir	40 mg HUMIRA haftada bir
26. hafta	N=170	N=172	N=157
Klinik remisyon	%17	%40*	%47*
Klinik yanıt (CR-100)	%27	%52*	%52*
>=90 gün ^a kortikosteroid kullanılmayan hastalarda remisyon	%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 kortikosteroid kullanılmayan hastalarda remisyon	%5 (3/66)	%29 (17/58)*	%20 (15/74)**

-
- * $p < 0,001$ HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için
** $p < 0,02$ HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için
^a Başlangıçta kortikosteroid kullananlar

4. haftada yanıt vermeyen hastalar arasından, HUMIRA idame grubunda 12. haftada yanıt verenlerin oranı %43 iken plasebo idame hastalarında bu oran %30 olmuştur. Bu sonuçlar 4. haftada yanıt vermeyen bazı hastaların, sürdürülen idame tedavisinden 12. haftada yarar görebileceğini düşündürmektedir. On ikinci haftadan sonra sürdürülen tedavi anlamlı ölçüde daha fazla yanıtla sonuçlanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

CD araştırması I'de 117/276 hasta ve CD araştırması II ve III'ten 272/777 hasta en az 3 yıl boyunca açık etiketli olarak adalimumab tedavisi ile izlenmiştir. Sırasıyla 88 ve 189 hasta klinik remisyonda 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 enflamatuvar barsak hastalığı anketi (IBDQ) total skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edilmiş ve CD Araştırması III'ün 26. ve 56. haftalarında adalimumab tedavi gruplarında IBDQ başlangıç skorlarında plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür.

Ülseratif Kolit

Çoklu HUMIRA dozlarının güvenilirliği ve etkililiği, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü indüksiyon ve idame çalışmalarında orta şiddetli ila şiddetli ülseratif koliti (6-12 arasında Mayo skoru ile birlikte endoskopi alt skorun 2-3 arasında olması) bulunan erişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

UC-I çalışmasında, 390 hasta daha önce TNF-blokörü kullanmamış hasta 0. ve 2. Haftalarda, plasebo veya 0. haftada 160 mg HUMIRA, 2. haftada 80 mg HUMIRA ya da 0. haftada 80 mg HUMIRA, 2. haftada 40 mg HUMIRA alacak şekilde randomize edilmiştir. 2. haftadan sonra her iki adalimumab kolundaki hastalar iki haftada bir 40 mg almışlardır. Klinik sonuçlar 8. haftadaki klinik remisyon (alt skor olmaksızın Mayo skoru ≤ 2 olarak tanımlanmıştır) değerlendirilmiştir.

UC-II çalışmasında, 248 hasta 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg ve iki haftada bir 40 mg HUMIRA almış, 246 hasta ise plasebo almıştır. Klinik sonuçlar 8. haftadaki remisyon indüksiyonu ve 52. haftadaki remisyon idamesi yönünden değerlendirilmiştir.

160/80 mg HUMIRA ile indüksiyon dozu alanlar, UC-I çalışmasında (sırasıyla %18'e karşı %9, $p=0,031$) ve UC-II çalışmasında (sırasıyla %17'ye karşı %9, $p=0,019$) 8. haftada plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranlarda klinik remisyon sağlamıştır. UC-II çalışmasında, 8. haftada remisyonda olan HUMIRA tedavisi alanlardan 21/41 (%51) olgu 52. haftada remisyondadır.

Tablo 12: UC-II Çalışmasında Yanıt, Remisyon ve Mukozal İyileşme (Hastaların Yüzdesi)

	Plasebo	HUMIRA 40 mg
--	---------	--------------

	iki haftada bir	
52. hafta	N=246	N=248
Klinik yanıt	%18	%30*
Klinik Remisyon	%9	%17*
Mukozal İyileşme	%15	%25*
≥ 90 gün ^a steroidsiz remisyon	%6 (N=140)	%13 * (N=150)
8. ve 52. hafta		
Sürdürülen Yanıt	%12	%24**
Sürdürülen Remisyon	%4	%8*
Sürdürülen Mukozal İyileşme	%11	%19*

Klinik remisyon, alt skor > 1 olmaksızın Mayo skoru ≤ 2'dir;

Klinik yanıt, başlangıçtan Mayo skoru ≥ 3 puana ve rektal kanama alt skoru [RBS] ≥ 1'de ≥ %30 ilave azalma ya da 0 veya 1'lik bir mutlak RBS;

*p<0,05 HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için

**p<0,001 HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için

a Başlangıçta kortikosteroid kullananlar

8. haftada yanıt veren hastalardan, 52. hafta itibarıyla %47'si yanıt vermiş, %29'u remisyona girmiş, %41'inde mukozal iyileşme tespit edilmiş ve %20'si de 90 gün veya daha uzun süreyle steroidsiz remisyona girmiştir.

Hastaların yaklaşık %40'ı İnfliksimab ile anti-TNF tedavisinde başarısız olmuşlardır. Anti-TNF ile tedavi görmemiş (naif) hastalardakine kıyasla, bu hastalarda adalimumab etkililiği azalmıştır. Önceki Anti-TNF tedavisinde başarısız olan hastalar arasında; 52. haftada plasebo ile %3 ve adalimumab ile %10 remisyona ulaşılmıştır.

UC-I ve UC-II çalışmalarındaki hastalar, açık etiketli uzun süreli uzatma çalışmasına geçiş hakkına sahip olmuştur. Devam eden 3 yıllık tedavide kısmi Mayo skoruna göre %75 (301/402) klinik remisyona devam etmiştir.

Hastaneye yatış oranları:

İndüksiyon ve idame çalışmalarının 52 haftalık süresi boyunca, tüm nedenlere bağlı ve Ülseratif Kolit ilintili hastaneye yatış oranlarının plasebo kolu ile karşılaştırıldığında adalimumab ile tedavi edilen kolda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı hastaneye yatışlar, adalimumab ile tedavi edilen grupta hasta yılı başına 0,18 iken bu oran plasebo grubunda hasta yılı başına 0,26 olmuştur. Aynı şekilde Ülseratif Kolit ilintili hastaneye yatışların oranları, sırasıyla adalimumab ve plasebo kollarında hasta yılı başına 0,12 ve 0,22 olmuştur.

Yaşam kalitesi:

UC-II çalışmasında, adalimumab ile yürütülen tedavi Enflamatuvar Barsak Hastalığı Anketi (IBDQ) skorlarında iyileşmelere neden olmuştur.

Psöriyazis

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği, randomize, çift kör çalışmalarda sistemik tedavi veya fototerapi adayı olan erişkin kronik plak psöriyazis (≥ 10 BSA tutulumu ve Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) ≥ 12 veya ≥ 10) hastalarında değerlendirilmiştir. Psöriyazis Çalışması I ve II'ye kayıt edilen hastaların %73'ü önceden sistemik tedavi veya fototerapi görmüştü. HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği ayrıca bir randomize, çift kör çalışmada (Psöriyazis Çalışması III) sistemik tedavi adayı olan ve el ve/veya ayak psöriyazisi ile birlikte orta veya şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi bulunan erişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

Psöriyazis Çalışması I'de (REVEAL) üç tedavi dönemi içinde 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 bir PASI 75 yanıtına ulaşan hastalar (PASI skorunda başlangıca göre en az %75 düzelme olması) B Dönemine girmişler ve iki haftada bir açık etiketli olarak 40 mg HUMIRA almışlardır. Hafta 33'de $\geq$ PASI 75 yanıtını sürdüren ve A Döneminde orijinal olarak aktif terapiye randomize edilmiş olan hastalar, tekrar randomize edilerek C Döneminde 19 hafta boyunca, iki haftada bir 40 mg HUMIRA tedavisi veya plasebo almışlardır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 18,9 idi ve başlangıçtaki Hekimin Global Değerlendirme (PGA) skoru "orta" (dahil edilen gönüllülerin %53'ü) ile "şiddetli" (%41) ile "çok şiddetli" (%6) arasında değişmiştir.

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. 8. hafta ve/veya 12. haftada $\geq$ PASI 50 yanıtına ulaşan MTX alan hastalarda, doz daha fazla artırılmamıştır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 19,7 idi ve başlangıçtaki PGA skoru "hafif" (<%1) ile "orta" (%48) ile "şiddetli" (%46) ile "çok şiddetli" (%6) arasında değişmiştir.

Tüm Faz II ve Faz II psöriyazis çalışmalarına katılan hastalar en az 108 hafta daha HUMIRA verilen açık etiketli uzatma çalışmasına katılmaya uygundular.

Psöriyazis Çalışması I ve II'de, birincil sonlanım noktası başlangıca kıyasla 16. haftada bir PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı idi (Bkz. Tablo 13 ve 14).

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

	Plasebo N=398 n (%)	HUMIRA 40 mg iki haftada bir 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 PASI75 yanıtı elde edilen hastaların oranı, merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplanmıştır		
^b p<0,001, Plasebo karşısında HUMIRA		

Tablo 14 :Ps Çalışması II (CHAMPION)-16. Haftada Etkililik Sonuçları

	Plasebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	HUMIRA 40 mg iki haftada bir N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA:Temiz/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
^a p<0.001 Plasebo karşısında HUMIRA ^b p<0.001 Metotreksat karşısında HUMIRA ^c p<0.01 Plasebo karşısında HUMIRA ^d p<0.05 Metotreksat karşısında HUMIRA			

Psöriyazis Çalışması I’de, PASI 75 yanıtına ulaşan ve 33. haftada plasebo almak üzere yeniden randomize edilen hastaların %28’ine kıyasla HUMIRA’ya devam edenlerin %5’i, p<0,001, “yeterli yanıt kaybı” yaşamıştır (33. haftadan sonra ve 52. haftada veya öncesinde, 33. haftaya kıyasla PASI skorunda en az 6 puanlık artışla başlangıca kıyasla <PASI 50 yanıtı ile sonuçlanan PASI skoru). Plaseboya tekrar randomize edildikten sonra yeterli yanıt veremeyen ve ardından açık etiketli uzatma çalışmasına alınan 243 hastanın %38 (25/66) ve %55’i (36/66) sırasıyla 12 ve 24 haftalık tekrar tedaviyi takiben yeniden PASI 75 yanıtına ulaşmıştır.

16 ve 33. haftalarda PASI 75 yanıtına ulaşan toplam 233 hasta Psöriyazis Çalışması I’de 52 hafta boyunca HUMIRA tedavisi almış ve açık etiketli uzatma çalışmasında HUMIRA almaya devam etmiştir. İlave 108 haftalık açık etiketli tedaviden sonra bu hastalardaki PASI 75 ve temiz veya minimal PGA yanıt oranları sırasıyla %74,7 ve %59,0 idi (toplam 160 hafta). Advers olaylar veya etkililik görülmemesinden dolayı çalışmadan ayrılan veya doz yükseltilemeyen tüm hastaların yanıt vermeyen hasta olarak değerlendirildiği bir analizde, bu hastalardaki PASI 75 veya temiz veya minimal PGA yanıt oranları, ilave 108 haftalık açık etiketli tedaviden sonra sırasıyla %69,6 ve %55,7 idi (toplam 160 hafta).

Açık etiketli bir uzatma çalışmasında toplam 347 stabil yanıt veren hasta, tedaviyi durdurma ve tekrar tedavi değerlendirmesine katılmıştır. Tedaviyi durdurma periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içinde geri dönmüş, medyan nüks (PGA “orta” veya daha kötüye düşüş) süresi yaklaşık 5 ay olmuştur. Bu hastaların hiçbirinde tedaviyi durdurma döneminde rebound etkisi görülmemiştir. Tekrar tedavi dönemine alınan hastaların toplam %76,5’inin (218/285), tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde 16 haftalık tekrar tedaviden sonra PGA yanıtı “temiz” veya “minimal” idi (tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1[123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi durdurma döneminden önce gözlenenle benzer bir güvenlik profili kaydedilmiştir.

DLQI’de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) plasebo ve MTX (Çalışma II) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 16. haftada anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir. I. çalışmada, HUMIRA alan daha fazla sayıda hasta, birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. Birincil sonlanım noktası olan, başlangıca kıyasla 16. haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı, Plasebo alan hastaların oranı (%6,5) ile karşılaştırıldığında %70,9 olmuştur. II. çalışmada, HUMIRA alan daha fazla sayıda hasta, MTX veya Plasebo almış olanlarla

karşılaştırıldığında aynı birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (%79,6'a karşın %35,5 ve %18,9). PASI 75 yanıtı veren ve I. çalışmanın B döneminde plasebo almış olan anlamlı ölçüde daha fazla sayıda hastada yetersiz yanıt kaybı görülmüştür. Bazı hastaların açık etiketli tedavi ile yanıtı geri kazanması mümkün olmamıştır. 16. ve 33. Haftalarda PASI 75 yanıtı verenlerin %74,7'sinde PASI 75 yanıtı idame etmiştir ve toplamda 160 hafta süresince açık etiketli uzatma döneminde de devam etmiştir. III. çalışmada, hafta 16'da, sadece plasebo alan hastalara kıyasla, HUMIRA alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bir çoğunluğunda, el ve/veya ayaklarda 'temiz' veya 'hemen hemen temiz' PGA sonucu elde edilmiştir. (HUMIRA için %30,6, plasebo için %4,3, [P=0,014])

Açık etiketli bir uzatma çalışmasında, PASI skorunun %50'nin altında olması nedeniyle dozu iki haftada bir 40 mg'dan haftada 40 mg'a yükseltilecek hastalar için, 12. ve 24. haftalarda sırasıyla, hastaların %26,4'ünde (92/349) ve %37,8'inde (132/349) yeniden PASI 75 yanıtı elde edilmiştir.

Psöriyazis Çalışması III'te (REACH) orta veya şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi ve el ve/veya ayak psöriyazisi bulunan 71 hastada HUMIRA'nın etkililiği ve güvenliliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Hastalar başlangıç dozu olarak 80 mg ve bunu takiben iki haftada bir 40 mg HUMIRA (ilk dozdan 1 hafta sonra başlayacak şekilde) ya da 16 hafta boyunca plasebo almışlardır. 16. haftada, plasebo alan hastalara kıyasla, HUMIRA alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bir çoğunluğunda, el ve/veya ayaklarda 'temiz' veya 'hemen hemen temiz' PGA sonucu elde edilmiştir (sırasıyla %30,6'ya kıyasla %4,3, [P=0,014]).

Hidradenitis suppurativa

HUMIRA'nın güvenlik ve etkililiği, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü araştırmalarda ve sistemik antibiyotik tedavisini tolere edemeyen, bu tedavi için bir kontrendikasyonun bulunduğu ya da en az 3 aylık bir denemede yeterli yanıt alınamayan orta - şiddetli hidradenitis suppurativa (HS) olan erişkin hastalarda yapılan bir açık etiketli uzatma araştırmasında değerlendirilmiştir. HS-I ve HS-II çalışmalarındaki hastalarda, en az 3 abse ya da enflamatuvar nodülün bulunduğu ve hastalığın Hurley II ya da III evresinde olduğu belirlenmiştir.

Araştırma HS-I'de (PIONEER I), 307 hasta 2 tedavi döneminde değerlendirilmiştir. Dönem A'da hastalara plasebo ya da HUMIRA (0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg başlangıç dozu ve 4. haftadan itibaren 11. haftaya kadar haftada bir kez 40 mg) uygulanmıştır. Araştırma sırasında eşzamanlı antibiyotik kullanımına izin verilmemiştir. On iki haftalık tedaviden sonra Dönem A'da HUMIRA kullanan hastalar, Dönem B'de tekrar 3 tedavi grubundan (haftada bir kez HUMIRA 40 mg, iki haftada bir HUMIRA 40 mg ya da 12-35. Haftalar arasında plasebo) birine randomize edilmiştir. Dönem A'da plasebo grubuna randomize edilmiş olan hastalar, Dönem B'de haftada bir kez HUMIRA 40 mg uygulanacak gruba ayrılmıştır.

Araştırma HS-II'de (PIONEER II), 326 hasta 2 tedavi döneminde değerlendirilmiştir. Dönem A'da hastalara plasebo ya da HUMIRA (0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg başlangıç dozu ve 4. haftadan itibaren 11. haftaya kadar haftada bir kez 40 mg) uygulanmıştır. Hastaların %19,3'ü, başlangıçtaki oral antibiyotik tedavisine araştırma boyunca devam etmiştir. On iki haftalık tedaviden sonra Dönem A'da HUMIRA kullanan hastalar, Dönem B'de tekrar 3 tedavi grubundan (haftada bir kez HUMIRA 40 mg, iki haftada bir HUMIRA 40 mg ya da 12-35. haftalar arasında plasebo) birine randomize edilmiştir. Dönem A'da plasebo grubuna randomize edilmiş olan hastalar, Dönem B'de plasebo uygulanan gruba ayrılmıştır.

HS-I ve HS-II Araştırmalarına katılan hastalar, haftada bir kez HUMIRA 40 mg kullanımının değerlendirildiği açık etiketli bir uzatma araştırmasına kayıt için uygun bulunmuştur. Üç araştırmanın tümünde, hastalar araştırma boyunca lezyonlarını her gün topikal antiseptikle temizlemiştir.

Klinik Yanıt

Enflamatuvar lezyonlardaki azalma ve abseler ve akıntılı fistüllerdeki kötüleşmenin önlenmesi, Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı (HiSCR; abse sayısında ve akıntılı fistül sayısında Başlangıca göre artış olmaksızın, toplam abse ve enflamatuvar nodül sayısında %50 azalma) kullanılarak değerlendirilmiştir. HS ile ilişkili deri ağrısındaki azalma, araştırmaya dahil edilen 11 puanlık bir ölçek üzerindeki başlangıç skoru 3 ya da daha yüksek olan hastalarda Sayısal Derecelendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir.

On ikinci haftada, HUMIRA ile tedavi edilen grupta HiSCR elde edilen hasta oranının plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Araştırma HS-II'de, 12. haftada hastaların anlamlı ölçüde daha büyük bir bölümünde HS ile ilişkili deri ağrısında klinik açıdan önemli bir azalma ortaya çıkmıştır (Bkz. Tablo15). HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin ilk 12 haftasında hastalığın alevlenme riski anlamlı ölçüde azalmıştır.

Tablo 15: 12. Haftalardaki Etkililik Sonuçları – HS Araştırmaları I ve II

	HS Araştırması I		HS Araştırması II	
	Plasebo	Haftada bir kez HUMIRA 40 mg	Plasebo	Haftada bir kez HUMIRA 40 mg
Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı (HiSCR) ^a	N = 154 40 (%26,0)	N = 153 64 (%41,8) *	N=163 45 (%27,6)	N=163 96 (%58,9) ***
Deri Ağrısında $\geq$ % Azalma ^b	N = 109 27 (%24,8)	N = 122 34 (%27,9)	N=111 23 (%20,7)	N=105 48 (%45,7) ***
* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, plaseboya kıyasla HUMIRA				
^a Randomize edilmiş olan tüm hastalarda.				
^b 0-10 arasındaki Sayısal Derecelendirme Ölçeğine (0 = deri ağrısı yok, 10 = hayal edebileceğiniz en kötü deri ağrısı) dayanarak başlangıçtaki HS ile ilişkili deri ağrısı değerlendirmesi ≥ 3 olan hastalarda.				

Haftada bir kez HUMIRA 40 mg tedavisi, abseler ve akıntılı fistüllerdeki kötüleşme riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır. HS-I ve HS-II Araştırmalarının ilk 12 haftasında, plasebo grubunda abselerin (sırasıyla %23,0'a kıyasla %11,4) ve akıntılı fistüllerin (sırasıyla %30,0'a kıyasla %13,9) kötüleştiği hasta oranının HUMIRA grubuna kıyasla yaklaşık iki kat yüksek olduğu belirlenmiştir.

On ikinci haftada Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI; Araştırma HS-I ve HS-II) ile ölçülen deriye spesifik sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, Tedaviden Memnuniyet Anketi – ilaç

(TSQM; Araştırma HS-I ve HS-II) ile ölçülen hastanın ilaç tedavisinden genel memnuniyeti ve SF-36 fiziksel bileşen toplam skoru (Araştırma HS-I) ile ölçülen fiziksel sağlıkta başlangıca göre elde edilen düzelmelerin plaseboya kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir.

12 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg HUMIRA kullanan ve 12. haftada HUMIRA'ya kısmi yanıt veren hastalarda haftada bir kez HUMIRA kullanmaya devam edildiğinde 36. haftadaki HiSCR derecesinin, 12. haftada doz uygulama sıklığı iki haftada bir düşürülen ya da tedaviyi bırakmış olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Bkz. Tablo 16).

Tablo 16: Haftada Bir Kez HUMIRA Uygulaması Olan Tedavinin 12. Haftada Tekrar Düzenlenmesinden Sonraki 24 ve 36. Haftalarda HiSCR^b Elde Edilen Hasta Oranı^a

	Plasebo (tedaviyi bırakan) N = 73	İki haftada bir HUMIRA 40 mg N = 70	Haftada bir kez HUMIRA 40 mg N = 70
24. Hafta	24 (%32,9)	36 (%51,4)	40 (%57,1)
36. Hafta	22 (%30,1)	28 (%40,0)	39 (%55,7)
^a On iki haftalık tedaviden sonra, haftada bir kez HUMIRA tedavisine en azından kısmi yanıt veren hastalar. ^b Yanıt alınmaması ya da düzelme olmaması açısından protokolde belirtilmiş olan kriterleri karşılayan hastaların araştırmadan ayrılması gerekli görülmüş ve bu hastalar 'yanıt vermeyen' olarak kabul edilmiştir.			

On ikinci haftada en azından kısmi yanıt veren ve sürekli olarak haftada bir kez HUMIRA tedavisi kullanan hastalarda, 48. Haftadaki HiSCR oranı %64,3 olarak saptanmıştır.

HS-I ve HS-II araştırmalarında 12. Haftada HUMIRA tedavisini bırakmış olan hastalarda, haftada bir kez HUMIRA 40 mg tedavisinin yeniden başlatılmasından 12 hafta sonra HiSCR oranı, tedavinin bırakılmasından önce gözlenmiş olan düzeye benzer oranlara geri dönmüştür (%56,0).

Üveit

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada (UV I ve II), izole ön üveit görülen hastalar dışarıda bırakılarak, enfeksiyöz olmayan orta, arka ve panüveit görülen yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar 80 mg'lık bir başlangıç dozu ve onu takiben ilk dozdan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir uygulanan 40 mg ile HUMIRA veya plasebo almıştır.

Tek bir biyolojik olmayan immünosüpresanın eşzamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir.

UV I Çalışmasında kortikosteroid (10 ila 60 mg/gün dozunda oral prednizon) tedavisine rağmen aktif üveiti olan 217 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma başında tüm hastalara 2 haftalık standart 60 mg/günlük prednizon dozu uygulanmıştır ve bunu takiben zorunlu bir doz azaltma programı takip edilerek 15. haftada kortikosteroid tamamen kesilmiştir.

UV II Çalışmasında hastalıklarının kontrol altında tutulması için başlangıç noktasında kronik kortikosteroid tedavisine (10 ila 35 mg/gün oral prednizon) gereksinim duyan inaktif

üveiti olan 226 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar bir zorunlu doz azaltma programına alınmıştır ve 19. haftada kortikosteroid tamamen kesilmiştir.

Primer etkililik sonlanma noktası her iki çalışmada da ‘tedavide başarısızlık ortaya çıkana kadar geçen süre’ şeklinde belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığı enflamatuvar koryoretinal veya enflamatuvar retinal vasküler lezyonlar, ön kamara (AC) hücre değerlendirmesi, vitröz bulanıklık (VH) derecelendirmesi ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini (BCVA) temel alan çok bileşenli bir sonuç temelinde tanımlanmıştır.

Klinik Yanıt

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar HUMIRA ile tedavi uygulanan hastalarda plasebo alan hastalardakine kıyasla tedavi başarısızlığı riskinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ortaya koymuştur (Bkz. Tablo 18). Her iki çalışma da HUMIRA’nın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etki ortaya çıkardığını göstermiştir (Bkz. Şekil 1).

Tablo 17 : UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

Analiz Edilen Tedavi	N	Başarısızlık N (%)	Başarısızlığa Kadar Geçen Medyan Süre (ay)	HR ^a	HR ^a ,ye ilişkin %95 CI	P Değeri ^b
UV I Çalışmasında 6. hafta veya Sonrasında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana 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 de 2. hafta veya Sonrasında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana 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

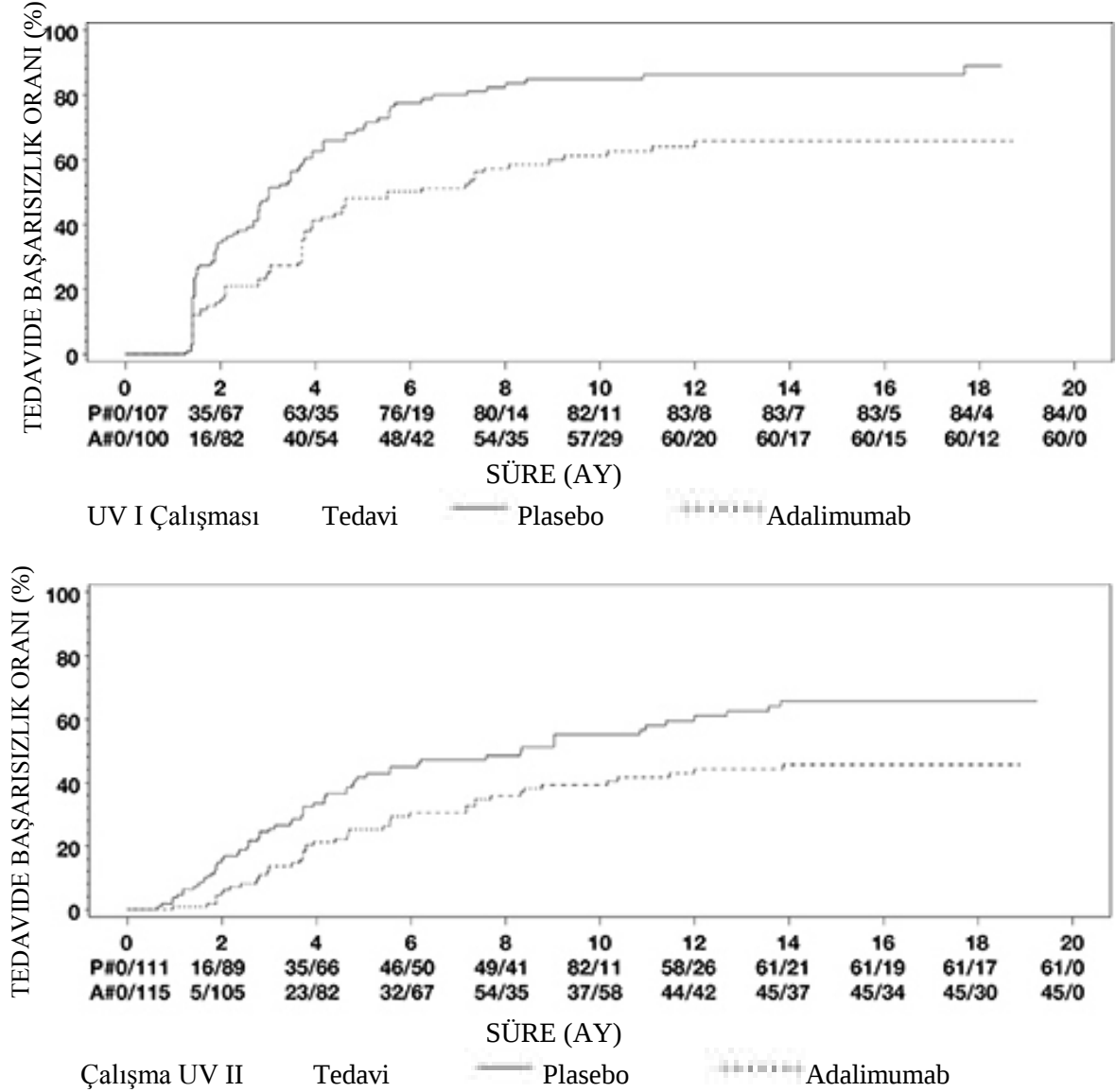
Not: 6. hafta veya sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. hafta veya sonrasında (UV II Çalışması) tedavide başarısızlık bir olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı dışındaki nedenlerden kaynaklanan tedaviyi bırakma olayları, bırakma zamanı verilerine dahil edilmemiştir.

^a Tedavinin bir faktör olduğu orantılı tehlikeler regresyonunda plasebo karşısında adalimumabın HR değeri.

^b Log rank testinden 2 yanlı P değeri.

^c NE = hesaplanabilir değildir. Risk altındaki hastaların yarısından azında bir olay meydana gelmiştir.

Şekil 1: 6. hafta veya Sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. Hafta veya Sonrasında (UV II Çalışması) Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süreyi Özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri



Not: P# = Plasebo (Olay Sayısı/Risk Altındakilerin Sayısı); A# = HUMIRA (Olay Sayısı/Risk Altındakilerin Sayısı).

UV I Çalışmasında tedavi başarısızlığı bileşenlerinin her birinde plasebo karşısında adalimumab lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. UV II Çalışmasında görüş keskinliği konusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ve diğer tüm bileşenlerin sayısal açıdan adalimumab lehine olduğu görülmüştür.

Yaşam Kalitesi

Görüşle ilişkili işlev konusunda hasta tarafından bildirilen sonuçlar her iki klinik çalışmada

NEI VFQ-25 kullanılarak değerlendirilmiştir. HUMIRA, UV I Çalışmasında genel görme, oküler ağrı, yakın görme, mental sağlık ve toplam skor, UV II Çalışmasında ise genel görme ve mental sağlık olmak üzere, alt skorların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı ortalama farklarla sayısal açıdan üstünlük sergilemiştir. Görmeye ilişkili etkilerin UV I Çalışmasında renk görüşü, UV II Çalışmasında ise renk görüşü, periferik görüş ve yakın görüş için sayısal açıdan HUMIRA lehine olmadığı görülmüştür.

İmmünojenite

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

RA Çalışmaları I, II ve III'deki 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 1053 hastanın 58'inde (%5,5) saptanmış, plasebo ile bu oran 2/370 (%0,5) olmuştur. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans %12,4 iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda %0,6 idi.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarında, adalimumab ile tedavi edilen 171 hastanın 27'sinde (%15,8) adalimumab antikorları saptanmıştır. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans 22/86 (%25,6) iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda 5/85 (%5,9) oldu.

Psöriyatik artritli hastalarda anti-adalimumab antikorları, adalimumab ile tedavi edilen 376 hastanın 38'inde (%10) saptanmıştır. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans %13,5 (24/178 hasta) iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda %7 oldu (198 hastadan 14'ü).

Ankilozan spondilitli hastalarda anti-adalimumab antikorları, adalimumab ile tedavi edilen 204 hastanın 17'sinde (%8,3) saptanmıştır. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans 16/185 (%8,6) iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda 1/19 (%5,3) oldu.

Crohn hastalığı olan hastalarda anti-adalimumab antikorları, adalimumab ile tedavi edilen 269 hastanın 7'sinde (%2,6) saptanmıştır ve ülseratif kolit hastalığı olan hastalarda ise 487 hastanın 19'unda (%3,9) saptanmıştır.

Psöriyazisli hastalarda anti-adalimumab antikorları, adalimumab ile tedavi edilen 920 hastanın 77'sinde (%8,4) saptanmıştır.

Uzun dönem adalimumab monoterapi tedavisi alan, çekilme ve tekrar tedavi çalışmalarına dahil olmuş plak psöriyazisli yetişkin hastalarda tekrar tedavi çalışması sonrası anti-adalimumab antikor oranı (11/482 hasta, % 2,3) çekilme çalışması öncesi gözlemlenen oran ile aynıdır (11/590 hasta, % 1,9)

Orta – şiddetli hidradenitis suppurativa hastalarında, adalimumab ile tedavi edilen 10/99 hastada (%10,1) anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

Enfeksiyöz olmayan üveit hastaları arasında adalimumab tedavisi uygulanan hastaların %4,8'inde (12/249) anti-adalimumab antikorlar tespit edilmiştir.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

40 mg'lık tek bir dozun subkütan uygulanmasından sonra adalimumabın absorpsiyonu ve dağılımı yavaştır ve doruk serum konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılmaktadır. HUMIRA ile yapılan 3 çalışmada, 40 mg'lık tek bir subkütan dozu takiben, ortalama mutlak biyoyararlanımı %64 olmuştur. 0,25 ile 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır.

Romatoid artritli hastalarda 2 haftada bir 40 mg dozunda subkütan HUMIRA uygulamasını takiben ortalama kararlı durum 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 çukur düzeyleri 2 haftada bir ve haftada bir 20, 40 ve 80 mg'lık subkütan dozu takiben doz ile kabaca orantılı biçimde yükselmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkutan olarak 24 mg/m² (maksimum 40 mg'a kadar) uygulanmasının ardından kararlı durum serum adalimumab çukur konsantrasyonu, HUMIRA monoterapisinde 5,6 ± 5,6 mikrogram/ml (%102 CV) ve metotreksat ile birlikte 10,9 ± 5,2 mikrogram/ml'dir (%47,7 CV).

Crohn hastalığı olan hastalarda, 0. haftada 80 mg HUMIRA yükleme dozunu takiben 2. haftada 40 mg HUMIRA dozu ile indüksiyon döneminde ortalama 5,5 mikrogram/ml olan serum adalimumab çukur konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. 0. haftada 160 mg HUMIRA yükleme dozunu takiben 2. haftada 80 mg HUMIRA ile, indüksiyon döneminde ortalama 12 mikrogram/ml serum adalimumab vadi konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. İki haftada bir 40 mg HUMIRA idame dozu alan Crohn hastalığı hastalarında ortalama 7 mikrogram/ml olan ortalama kararlı durum çukur düzeyleri gözlemlenmiştir.

Psöriyazisli hastalarda, iki haftada bir adalimumab 40 mg monoterapisiyle 5 mikrogram/ml olan ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

Hidradenitis suppurativa hastalarında, 0. haftada 160 mg ve ardından 2. haftada 80 mg HUMIRA dozu ile, 2. hafta ve 4. haftada yaklaşık 7 ila 8 mikrogram/ml şeklindeki adalimumab serum taban konsantrasyonları elde edilmiştir. On ikinci hafta ile 36. hafta arasındaki ortalama sabit durum taban konsantrasyonu, haftada bir kez adalimumab 40 mg tedavisi sırasında yaklaşık 8 ila 10 mikrogram/ml olarak saptanmıştır.

Ülseratif kolit hastalarında, 0. haftada 160 mg HUMIRA yükleme dozunu takiben 2. haftada 80 mg HUMIRA dozu indüksiyon periyodu sırasında yaklaşık 12 mikrogram/ml'lik adalimumab serum çukur konsantrasyonlarına ulaşır. İki haftada bir HUMIRA 40 mg idame dozu alan ülseratif kolit hastalarında, yaklaşık 8 mikrogram/ml'lik ortalama kararlı durum çukur seviyeleri gözlenmiştir.

Üveit hastalarında, 0. haftada 80 mg HUMIRA yükleme dozu ve onu takiben 1. haftadan itibaren iki haftada bir 40 mg adalimumab yaklaşık 8 ila 10 mikrogram/ml'lik ortalama kararlı durum konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır.

Dağılım:

Romatoid artrit hastalarında adalimumabın tek doz farmakokinetiği 0,25 ila 10 mg/kg doz aralığında birkaç çalışmada tayin edilmiştir. Dağılım hacmi (Vss) 4,7 ila 6,0 litredir. Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki adalimumab konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonun %31-%96'sı arasındadır.

Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eliminasyon:

Bin üçyüzden fazla hastadan alınan veriler üzerinde yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri, adalimumab görünür klerensinin vücut ağırlığında artış ile arttığını açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarlama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klerensini minimal düzeyde etkiledikleri görülmüştür. Serum serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına [AAA] bağlı olmayan) konsantrasyonlarının, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

0,5 mg/kg (~40 mg) dozlarından sonra klerensler tipik olarak 11-15 ml/saat arasındadır.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi veriler tek doz toksisitesi, yinelenen doz toksisitesi ve genotoksosite 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, fertilite 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
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat
Disodyum fosfat dihidrat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C’de buzdolabında saklanmalıdır. Işıktan korumak için enjektör kullanım anına kadar kutusunda muhafaza edilmelidir. Dondurulmamalıdır. Enjektör maksimum 25°C oda sıcaklığında 14 güne kadar saklanabilir. Oda sıcaklığında saklanan enjektörün ışıktan korunması gerekmektedir, 14 gün sonunda kullanılmayan enjektör mutlaka atılmalıdır

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HUMIRA PEN (Adalimumab 40 mg/0,8 ml) kullanıma hazır enjeksiyon kalemi hasta kullanımı için kullanıma hazır enjektör içerir.

Kalemin içinde piston tıpası (bromobutil kauçuk) ve bir iğne koruyucu kapak (termoplastik elastomer) ile bir iğne ile birlikte tip I camdan üretilmiş enjektör bulunur.

Bir kutuda 2 adet kullanıma hazır enjeksiyon kalemi; her biri blister içinde ve alkolü ped ile ambalajlanmaktadır.

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

HUMIRA (Adalimumab 40 mg) Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak içindir. Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması ve uygun enjeksiyon tekniğinin hastaya yeterince öğretilmesinden sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta HUMIRA enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

HUMIRA, aynı enjektör veya flakonda başka bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine 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:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Telefon: 0216 636 06 00
Fax: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

135/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.05.2013

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ