

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Humira PEN (Adalimumab 40 mg/0.8 ml) kullanıma hazır Enjeksiyon kalemi

UYARI

Diğer TNF antagonistlerinde 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 “Chinese Hamster Ovary” 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 maddeler için 6.1.bknz.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Çözelti berrak renkte , partiküler içermemektedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit

HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde,

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

HUMIRA metotreksata karşın 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 röntgen ölçümleri yoluyla gösterilmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

Metotreksat dahil bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca (DNARD) karşın 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 karşın intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (bkz. Bölüm 5.1).

Psöriyatik Artrit

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

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

Ankilozan Spondilit (AS)

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

Crohn Hastalığı

HUMIRA, klasik tedaviye uygun doz ve sürelerde kullanıldığı halde yanıt alınamayan şiddetli 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 ağır şiddette aktif ülseratif kolit tedavisinde endikedir.

Psöriyazis

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HUMIRA tedavisi, romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve psöriyazisin tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir.

HUMIRA aynı enjektör veya flakonda başka bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.

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-inflamatuar ilaçlar 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

Psöriyatik artrit ya da ankilozan spondiliti 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 risklerine dikkat edilerek kullanılabilir. İndüksiyon tedavisinden sonra önerilen idame dozu 40 mg iki hafta bir subkutan uygulama şeklindedir.

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 40 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Ülseratif kolit

Humiranın 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, subkütan 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 her hafta 40 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Mevcut veriler klinik yanıtta 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.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

13 yaş ve üzerindeki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastaları için önerilen HUMIRA dozu, iki haftada bir subkutan enjeksiyon ile tek doz olarak uygulanan 40 mg adalimumab'dır.

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.

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:

HUMIRA klinik çalışmalarındaki vakaların toplam sayısının yaklaşık %2.5 'i 75 yaş ve üzeri iken %12'si 65 yaş ve üzeriydi. Bu vakalar ve genç vakalar arasında etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir. Bu popülasyon için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

HUMIRA ile bu hasta popülasyonlarında çalışma yapılmamıştır. Doz önerileri yapılamaz.

4.3 Kontrendikasyonlar

HUMIRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

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 65 yaş üzeri vakalardaki ciddi enfeksiyon sıklığı 65 yaş altındakilere göre daha yüksekti. HUMIRA klinik çalışmalarındaki vakaların toplam sayısının yaklaşık %2.5 'i 75 yaş ve üzeri iken %12'si 65 yaş ve üzeriydi. Genellikle yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için yaşlılar tedavi edilirken dikkat edilmelidir.

Enfeksiyonlar

Hastalar HUMIRA tedavisinden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra, tüberküloz dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. Adalimumabın eliminasyonu 5 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.

HUMIRA tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon gelişen hastalar yakından izlenmelidir ve tam bir tanısız değerlendirilmeye tabii tutulmalıdır. Bir hastada yeni bir ciddi enfeksiyon veya sepsis geliştiğinde HUMIRA uygulaması kesilmelidir ve uygun antimikrobiyal veya antifungal tedavi başlatılmalıdır.

Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda veya hastada enfeksiyona predispozisyon yaratan, eş zamanlı immünosüpresif ilaçların kullanımı gibi alta yatan nedenler bulunduğu, doktorlar HUMIRA kullanımını 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.

Tüberküloza maruz kalan hastalarda veya tüberküloz veya endemik mikoz (histoplazmoz, koksidiyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek alanlara seyahat eden hastalarda HUMIRA tedavisi başlatılmadan önce yarar/risk oranı dikkatle tartılmalıdır (Bkz. Diğer fırsatçı enfeksiyonlar).

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, oksidiyomikoz), viral, parazitik enfeksiyonlara bağlı ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır.

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

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

Klinik çalışmalarda HUMIRA almakta olan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir ve pazarlama sonrası dönemdeki bildirimler de bu bulguyu desteklemektedir. Bunlardan özellikle önem taşıyanları pnömoni, piyelonefrit, septik artrit ve septisemi 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 tedaviler dahil, ayrıntılı bir tıbbi değerlendirme içermelidir. Bütün hastalarda uygun tarama testleri (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 (bölüm 4.3'e bakınız).

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 düşünülmelidir.

Bu hastalarda anti-tüberküloz tedavi, inaktif tüberküloz enfeksiyonu riski ve anti-tüberküloz tedavinin riskleri değerlendirildikten sonra başlanmalıdır. Gerektiğinde 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

çıkmiştir. 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.

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 profilaktik anti-tüberküloz tedavisi düşünülmelidir.

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

İnaktif tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda, HUMIRA tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavisinin uygulanması, reaktivasyon riskini azaltır. Humira ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz için profilaktik tedavi 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) 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 edilmemiştir, bunun sonucunda uygun tedavinin gecikmesine ve bazen fatal olgulara 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 tanısal 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 antagonisti kullanan ve hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan hastalarda 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 , hepatit B tedavisinde uzmanı hekime konsültasyonu önerilmektedir.

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

Nörolojik olaylar

HUMIRA dahil TNF antagonistleri nadir olgularda 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 semptomları ve/veya radyografik bulgularının alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına HUMIRA tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda HUMIRA kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalıdırlar.

Alerjik reaksiyonlar

Klinik çalışmalar sırasında subkütan HUMIRA uygulamasıyla ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiştir. Pazarlama sonrası dönemde HUMIRA uygulamasından sonra, çok seyrek olarak 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.

Enjektör iğnesinin koruyucu kılıfı doğal kauçuk (lateks) içermektedir. Bu durum, latekse duyarlı olan hastalarda şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

İmmünoşüpresyon

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

Maliniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

TNF antagonistleriyle yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, TNF antagonisti verilen hastalarda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla sayıda lenfoma dahil malinite olgusu gözlenmiştir. Ancak bunlar ender olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, uzun bir geçmişe sahip, yüksek derecede aktif, enflamatuar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında, arka planda lenfoma varlığı riski artmaktadır; bu durum ise risk tahminini zorlaştırmaktadır.

Günümüzdeki bilgiler ışığında, bir TNF antagonisti ile tedavi edilen hastalarda olası bir lenfoma ya da diğer malignitelerin gelişme riski dışlanamamaktadır.

TNF blokör eden ajanlar ile tedavi edilen çocuklar ve genç erişkinler arasında, bazıları ölümcül olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı, Hodgkin's ve Hodgkin's olmayan lenfomalar dahil olmak üzere, lenfomaydı. Diğer vakalar, immünosupresyon ile bağlantılı nadir maligniteler de dahil olmak üzere, çeşitli malignitelerdi. Maligniteler, ortalama 30 günlük tedavi sonucu ortaya çıkmıştır. Hastaların bir çoğuna eş zamanlı immünosupresif tedavi edilmekteydi. Bu vakalar, pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir ve kayıtlar ile spontane pazarlama sonrası raporları gibi çeşitli kaynaklardan elde edilmiştir.

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

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

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar, özellikle geniş kapsamlı immünosupresif tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan psöriyazis hastaları, non-melanoma cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir.

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 keşif amaçlı bir klinik çalışmada, orta ve ağır dereceli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 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 KOAH hastalarında ve yoğun sigara içilmesine bağlı yüksek malignite riski olan hastalarda TNF antagonisti kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

TNF 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 antikör yanıtları gözlenmiştir. HUMIRA almakta olan hastalarda canlı aşılar yoluyla enfeksiyonun ikincil iletimi konusunda veri bulunmamaktadır.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarının, eğer mümkünse, HUMIRA tedavisine başlamadan önce güncel bağışıklama kılavuzlarına uygun olarak tüm aşılarını tamamlamaları önerilmektedir.

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

Konjestif kalp yetmezliği

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

Otoimmün süreçler

HUMIRA ile tedavi otoimmün antikörlerin 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 antikörler yönünden pozitif ise, HUMIRA tedavisine daha fazla devam edilmemelidir (bölüm 4.8'e bakınız).

TNF antagonistleri ve biyolojik DMARD ların birlikte uygulanması

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

Adalimumabın diğer biyolojik DMARD'lerle (örn. anakinra ve abatasept) ya da diğer TNF antagonistleriyle eşzamanlı kullanımı, olası enfeksiyon riski artışı ve diğer farmakolojik etkileşimler nedeniyle önerilmemektedir. (Bkz.bölüm 4.5)

Cerrahi

HUMIRA tedavisindeki hastalarda cerrahi prosedürlerle ilgili güvenlik deneyimi kısıtlıdır. Eğer bir cerrahi prosedür planlanıyorsa, adalimumab yarı-ömrünün uzun oluşu dikkate

alınmalıdır. HUMIRA tedavisinde iken cerrahi gereken bir hasta, enfeksiyonlar yönüyle yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır. HUMIRA almakta iken artroplastisi uygulanan hastalara ilişkin güvenlilik deneyimi kısıtlıdır.

İnce barsak obstrüksiyonu

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

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

HUMIRA ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
HUMIRA ve abatacept kombinasyonu önerilmemektedir (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 yeterli kontrasepsiyon önlemleri almaları ve bu önlemlere son HUMIRA enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle devam etmeleri kesinlikle önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Adalimumabın gebelik sırasında uygulanması önerilmez. 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. Ancak hayvanlardaki üreme ve gelişimsel çalışmalar, 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. İn utero adalimumab maruziyeti bulunan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı uygulaması önerilmemektedir.

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 postnatal toksisitesi ve fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Taşıt veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerle ilgili çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Klinik Çalışmalar

HUMIRA kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 60 aya kadar süreyle 7615 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 ve psöriyazis hastalarını kapsamaktadır. Advers reaksiyon verileri, pivotal kontrollü çalışmada HUMIRA uygulanan 5124 hasta ve kontrollü dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3132 hastayı kapsayan çalışmalara dayanmaktadır.

Pivotal çalışmanın çift-kör, kontrollü dönemlerinde advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı, HUMIRA alan hastalar için % 5.7 ve kontrol tedavisi alan hastalar için %4.5 olmuştur.

Kontrollü çalışmalardaki en yaygın advers olaylardan birine dayanarak, hastaların yaklaşık %15 'ünde enjeksiyon yeri reaksiyonları görülmesi beklenebilir.

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 $<1/1000$) ve çok seyrek ($<1/10000$)). 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 Enfetasyonlar :

Çok yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları, (alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, sinüzit, faranjit, nazofaranjit 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), röproduktif sistem enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), fungal enfeksiyonlar , eklem enfeksiyonları.

Yaygın olmayan: Fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidiyomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), göz enfeksiyonları, bakteriyal enfeksiyonlar, eklem yeri enfeksiyonları.

Selim ve habis neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)*

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

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

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları *

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

Yaygın: Trombositopeni, lökositoz.

Yaygın olmayan: İdiyopatik trombositopenik purpura

Seyrek: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Yaygın: Aşırı duyarlılık, alerjiler (Mevsimsel alerji dahil).

Yaygın olmayan : Sarkoidosis

Seyrek : Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Yükselmiş lipid değerleri.

Yaygın: Hipokalemi, yükselmiş ürik asit değerleri, anormal kan serum değerleri, hipokalsemi, hiperglisemi, hipofosfotemi, 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: Tremor, nöropati, serebrovasküler olay (CVD)

Seyrek: Multipl skleroz, demiyelinizan hastalıklar (Örn : optik nörit, Guillain-Barré sendromu)

Göz hastalıkları :

Yaygın: Görme yetmezliği, konjonktivit, blefarit, göz şişmesi.

Yaygın olmayan: Diplopi.

Kulak ve iç kulak hastalıkları :

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Sağırılık, tinitus

Kardiyak hastalıklar *

Yaygın: Taşikardi.

Yaygın olmayan: Aritmi, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü

Seyrek: Kardiyak arest.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, kızarma, hematom.

Yaygın–olmayan : Vasküler arteriyel oklüzyon, tromboflebit, aortik anevrizma.

Solunum , Göğüs ve mediastinal hastalıklar *

Yaygın: Öksürük, astım, dispne.

Yaygın olmayan: Kronik obstrüktif pulmoner hastalık, interstitiyel akciğer hastalığı, pnömoni, plevral efüzyon

Seyrek : Pulmoner fibrosis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Abdominal ağrı, bulantı ve kusma.

Yaygın: GI hemoraji, dispepsi, gastroözofajeal reflü hastalığı, sicca sendromu.

Yaygın olmayan: Pankreatit, disfaji, yüz ödemi.

Bilinmiyor : Intestinal perforasyon

Hepatobiliyer hastalıklar *

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinin artması.

Yaygın olmayan: Kolesistit ve kolelitiyaz, yükselmiş bilirubin değerleri, hepatik steatoz.

Seyrek : Otoimmün hepatit, hepatit B'nin tekrar reaktivasyonu.

Bilinmiyor : Karaciğer yetmezliği

Deri ve derialtı dokusu hastalıklar

Çok yaygın: Raş (Eksfoliyatif raş dahil).

Yaygın: Prurit, ürtiker, bere (Purpura dahil), dermatit (Egzama dahil), onikoklaz, hiperhidroz

Yaygın olmayan: Gece terlemesi, yaralanma.

Seyrek : Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendrom, anjioödem , kütanöz vaskulitler

Kas-iskelet bozuklukları , bağ dokusu ve kemik hastalıklar

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Yaygın: Kas spazmları (kan kreatin fosfokinaz değerlerinin yükselmesi dahil).

Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz , sistemik lupus eritematoz

Seyrek:Lupus benzeri sendrom

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları :

Yaygın: Hematüri, renal yetmezlik.

Yaygın olmayan: Noktüri

Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile bozukluk.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde reaksiyon (Enjeksiyon yeri eritemi dahil).

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem , pireksi (Ateş)

Yaygın olmayan: Enflamasyon.

Laboratuvar tetkikleri

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

Yaralanma ve zehirlenmeler*

Yaygın: Yara yerinde iyileşmede gecikme.

*Daha fazla bilgi için bkz. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile İstenmeyen etkiler bölümleri.

**Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir.

Pediyatrik popülasyon

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

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Pivotal klinik çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 13.7'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem ve/veya kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme) görülmesine karşın plasebo ya da aktif kontrol alanların % 7.6'sında bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları hafif olarak tanımlanmıştır ve genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Enfeksiyonlar

Pivotal klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1.49, plasebo ve aktif kontrol ajanı ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1.44 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 0.03, 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 histoplazmoz, pneumocystis carinii pnömonisi, aspergilloz ve listeriyoz) 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 567.8 hasta yılına maruz kalan 171 hastada malignite gözlenmemiştir.

Orta derecede ile şiddetli aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik ankilozan spondilit kanıtı bulunmayan aksiyal spondiloartrit, crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psöriyazis hastalarında yürütülen 12 haftalık pivotal HUMIRA çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında, lenfoma ve melanoma-dışı deri kanseri dışındaki maligniteler, HUMIRA tedavisindeki 4622 hastada 1000 hasta yılı başına 7.9 (5.2, 12.2) oranında (%95 güven aralığı); buna karşın 2827 kontrol hastasında 1000 hasta yılı başına 5.9 (2.9, 11.8) oranında gözlenmiştir (medyan tedavi süresi HUMIRA için 5.1 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 4.0 ay idi). Melanoma-dışı deri kanserlerinin oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 9.8 (6.7, 14.4), kontrol hastalarında ise 1000 hasta yılı başına 4.4 (2.0, 9.8) olmuştur. Bu deri kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomlar, HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 2.6 (1.3, 5.5), kontrol hastalarında 1000 hasta yılı başına 0.7 (0.1, 5.2) oranında ortaya çıkmıştır.

Lenfomaların oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 0.8 (0.2 , 3.0), kontrol hastalarında da 1000 hasta yılı başına 1.5 (0.4 , 5.9) olmuştur.

5433 hastayı kapsayan , medyan süresi yaklaşık 3.2 yıl olan ve 23.085 hasta yılından fazla tedavi süresini temsil eden klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve halen sürmekte olan ve tamamlanmış açık etiketli çalışmalarda gözlemlenen lenfoma dışı ve melanoma dışı malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 9.2 'dir. Gözlemlenen melanoma dışı deri kanseri oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 10.4 'dir ve gözlemlenen lenfoma oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1.3'dir.

Ocak 2003 ve Aralık 2009 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası tecrübelerine göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında , raporlanan malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 2.6 'dir. Lenfoma ve melanoma dışı malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 0.3 ve 0.2 'dir.

HUMIRA 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 ve psöriyatik artrit 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.

Psöriyazis: Yeni oluşum ve kötüleşme

HUMIRA dahil, TNF blokörlerin kullanımı ile yeni psöriyazis oluşumu (püstüler psöriyazis ve palmoplantar psöriyazis dahil) ve önceden var olan psöriyazisin kötüleşmesi bildirilmiştir. Bu hastaların bir çoğu, eş zamanlı immünoşüpresif tedavi (örn: MTX, kortikosteroidler) görmekteydi. Bu hastaların bazılarının hastanede tedavi edilmesi gerekmiştir. Hastaların çoğunun psöriyazisi, TNF blokör tedavisinin kesilmesi ile iyileşmiştir. Bazı hastalarda, farklı TNF blokör kullandıklarında tekrar psöriyazis oluşmuştur. Ciddi vakalarda ve topikal tedaviye rağmen iyileşme görülmezse veya durum kötüleşirse, HUMIRA tedavisinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Karaciğer enzim yükselmeleri

Romatoid artrit klinik çalışmaları: Kontrollü romatoid artrit klinik çalışmalarında (Çalışma I-IV) ALT yükselmeleri, adalimumab ya da plasebo alan hastalarda benzer nitelikte olmuştur. Erken dönemli romatoid artrit olan hastalarda (hastalık süresi 3 yıldan daha kısa) (Çalışma V) ALT yükselmeleri, metotreksat monoterapi kolu ya da HUMIRA monoterapi koluna kıyasla, kombinasyon kolunda (HUMIRA/metotreksat) daha sık olmuştur. Jüvenil idiyopatik artrit çalışmasında plasebo ve adalimumab'a maruz kalan hastalardaki az sayıda transaminaz yükselmeleri, küçük ve benzerdi ve daha çok metotreksat ile kombinasyonda oluştu.

Psöriyatik artrit klinik çalışmaları: Psöriyatik artrit hastalarında (Çalışma VI-VII) ALT yükselmeleri, romatoid artrit klinik çalışmalarındaki hastalara kıyasla daha sık olmuştur. Bütün romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve psöriyatik artrit çalışmalarında (I-VII), ALT artışı olan hastalar asemptomatiktir. Olguların çoğunda bu artışlar geçici nitelikte olmuştur ve tedavi devam ederken düzelmiştir.

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit klinik çalışmaları: Kontrollü klinik çalışmalarda, ALT yükselmeleri, adalimumab ya da plasebo alan hastalarda benzer nitelikte olmuştur.

Psöriyazis klinik çalışmaları: Kontrollü klinik çalışmalarda, ALT yükselmeleri, adalimumab ya da plasebo alan hastalarda benzer nitelikte olmuştur.

Adalimumab alan hastalarda pazarlama sonrası dönemdeki verilerde otoimmün hepatitin de dahil olduğu ciddi hepatit reaksiyonları bildirilmiştir.

Pazarlama Sonrası Gözlemsel Araştırmalar veya Faz IV Klinik Çalışmalardaki Ek İstenmeyen Etkiler

Tablo 1’de verilmekte olan ek advers olaylar, pazarlama sonrası gözlemsel araştırmalar veya Faz IV Klinik çalışmalar sırasında bildirilmiştir.

Tablo 1
Pazarlama Sonrası Gözlemsel ve Faz IV Klinik Çalışmalardaki İstenmeyen Etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Divertikülit
Benign neoplazmalar, kötü huylu ve belirlenmemiş (kistler ve polipler dahil) *	Hepatosplenik T hücreli lenfoma, lösemi merkel hücreli karsinomu (cildin nöroendokrin tümörleri)
Bağışıklık sistemi hastalıkları*	Anaflaksi ,sarkoidoz
Sinir sistemi hastalıklar *	Demiyelinizan hastalıklar (örn. optik nörit, Guillan-Barré sendromu), serebrovasküler kaza
Kardiyak hastalıklar*	Miyokard infarktüsü
Solunum , Göğüs boşluğu ve mediastinal hastalıklar	Pulmoner emboli, plevral efüzyon, pulmoner fibroz
Gastrointestinal hastalıklar*	İntestinal perforasyon
Hepatobiliyer hastalıklar-*	Hepatit B reaktivasyonu, karaciğer yetmezliği
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları *	Kütanöz vaskülit, Stevens Johnson sendromu, anjiyoödem, psöriyazis yeni oluşumu veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil), eritema multiforme, alopesi
Kas-iskelet bağ dokusu ve kemik bozuklukları	Lupus benzeri sendrom
Genel bozukluklar ve uygulama-bölgesine ilişkin hastalıklar	Pireksi (ateş)

* Daha fazla bilgi için bkz. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile İstenmeyen etkiler bölümleri.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında doz kısıtlayıcı toksisite gözlenmemiştir. Değerlendirilen en yüksek doz düzeyi 10 mg/kg'lık multipl intravenöz dozlardır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Adalimumab, insan tümör nekroz faktörüne karşı spesifik olan rekombinant insan immünoglobülini (IgG1) monoklonal antikorudur. Adalimumab, insan ağır ve kappa hafif zincir değişken bölgeleri ve insan immünoglobülini sabit bölgeleri ile sonuçlanan faj görüntüleme teknolojisi kullanılarak üretilmiştir.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: 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 1-2 X 10⁻¹⁰ M).

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 doku 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.

Ülseratif kolit , crohn hastalarında CRP düzeylerinde de hızlı bir azalma gözlemlenmiştir. Buna ek olarak Crohn hastalığı bulunan hastaların kolonundaki insan lökosit antijeni (HLA-DR) ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi enflamasyon belirteçleri ve TNF ekspresyonunda belirgin azalma gözlenmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarında da CRP düzeylerinde hızlı bir azalma gözlemlenmiştir.

Klinik Çalışmalar

Romatoid Artrit

HUMIRA, bütün romatoid artrit klinik çalışmalarında 3000'i aşkın hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Bazı hastalar 60 ayı geçen sürelerle tedavi edilmiştir. HUMIRA'nın

romatoid artrit tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği beş adet randomize, çift kör ve iyi kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

I numaralı çalışmada, 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 çalışmada 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. Yirmi altı 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 çalışmada 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. Hastalar daha sonra, 60 aya varan süreyle iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanan açık etiketli bir uzatma fazına kaydedilmiştir.

IV numaralı çalışmada, 18 yaş ve üstü 636 orta veya şiddetli aktif romatoid artrit hastasında primer olarak güvenlilik 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 çalışmada, 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.

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 2'de özetlenmektedir.

Tablo 2: 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 12 ay	%13.3 GD	%65.1 GD	%19.1 GD	%46.0 GD	%29.5 %24.0	%63.3 %58.9
ACR 50 6 ay 12 ay	%6.7 GD	%52.4 GD	%8.2 GD	%22.1 GD	%9.5 %9.5	%39.1 %41.5
ACR 70 6 ay 12 ay	%3.3 GD	%23.8 GD	%1.8 GD	%12.4 GD	%2.5 %4.5	%20.8 %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 çalışmalarda ACR yanıtı kriterlerinin bütün bireysel bileşenleri (duyarlı ve şiş eklemlerin sayısı, doktor ve hasta tarafından yapılan hastalık aktivitesi ve ağrı değerlendirilmeleri, 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. Bunlara ek olarak, açık etiketli uzatma fazında izlenen hastaların çoğunluğunda ACR yanıt oranları 104 hafta boyunca devam etmiştir. 207 hastadan 114 hasta, 60 ay boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA almaya devam etmiştir. Bu hastalar arasında 86, 72 ve 41 hastada, 60. ayda sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtları elde edilmiştir.

IV numaralı çalışmada 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 çalışmalarda, 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 çalışmada, 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 (Tablo 3'e bakınız).

Tablo 3: Çalışma V’te 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 artritli 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).

Radyografik Yanıt

Hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu III numaralı çalışmada, 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 (Tablo 4’e bakınız). Açık etiketli uzatma fazına ilişkin bilgiler, bir grup hastada yapısal harabiyetin progresyon hızındaki azalmanın 60 aya kadar süreyle de devam etmekte olduğuna işaret etmektedir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg HUMIRA ile tedavi edilen 207 hastadan 113’ü, 5. yılda radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 66 hastada, 0 veya daha az TSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme tespit edilmemiştir.

Tablo 4: 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

V numaralı çalışmada, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye total Sharp skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir (Tablo 5'e bakınız).

Tablo 5: 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.

Elli iki haftalık ve 104 haftalık tedavilerden sonra progresyon göstermeyen (modifiye total Sharp skorunda başlangıç dönemine göre değişim ≤ 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 çalışmada fiziksel fonksiyondaki iyileşmeler, açık etiketli tedavinin 260. haftasında (60 ay) da devam etmektedir. Yaşam kalitesindeki iyileşmeler 156. haftaya (36 ay) kadar ölçülmüştür ve iyileşmelerin bu döneme kadar kalıcı olduğu görülmüştür.

V numaralı çalışmada 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).

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA)

HUMIRA'nın güvenlik ve etkinliği 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 şeklinde iki grupta kademelendirildiler. MTX ile tedavi edilmeyenler katmanında bulunan hastalar metotreksata naif veya çalışmadaki ilaç uygulamasından en az iki hafta önce metotreksat tedavisi kesilen hastalardı. Hastalar NSAID ve/veya prednisonun stabil dozlarında (≤ 0.2 mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kaldılar. OL LI fazında, tüm hastalar 16 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m²'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA aldılar. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, ortalama ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 6'da sunulmaktadır.

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

Yaş Grubu	Başlangıçtaki hasta sayısı n(%)	Minimum, ortalama 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

16. haftada Pediatrik ACR 30 yanıtı gösteren hastalar, çift-kör (DB) fazda randomize edilmeye ve hastalık alevleninceye kadar veya ilave bir 32 hafta süresince iki haftada bir plasebo veya 24 mg/m²'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA almaya uygunlardı. Hastalık alevlenme kriteri, 6 Pediatrik 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. 32 haftadan sonra veya hastalık alevlenmesinde, hastalar açık etiket uzama fazına kaydolmak için uygunlardı.

Tablo 7: JIA Çalışmasında Pediatrik ACR Yanıtları

Katman	MTX olan		MTX olmayan	
Faz				
OL-LI 16 hafta				
Pediatrik ACR 30 yanıtı (n/N)	%94.1 (80/85)		%74.4 (64/86)	
Çift Kör	HUMIRA (n=38)	Plasebo (n=37)	HUMIRA (n=30)	Plasebo (n=28)
32. haftanın sonunda hastalık alevlenmesi ^a (n/N)	%36.8 (14/38)	%64.9 (24/37) ^b	%43.3 (13/30)	%71.4 (20/28) ^c
Hastalık alevlenmesine ortalama zaman	>32 hafta	20 hafta	>32 hafta	14 hafta

^a 48. haftada Pediatrik ACR 30/50/70 yanıtları plasebo ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde daha fazladır.

^b p=0.015

^c p=0.031

16. haftada yanıt verenler (n=144) arasından, çalışma boyunca HUMIRA alan hastalarda OLE fazında Pediatrik ACR 30/50/70/90 yanıtları iki yıla kadar devam ettirilmiştir.

Tüm yanıtlar genel olarak iyiydi ve tek başına HUMIRA ile tedavi edilen hastalara göre HUMIRA ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilen hastaların çok azında antikor gelişmiştir. Bu sonuçlar dikkate alındığında, HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılmak üzere ve metotreksat kullanması uygun olmayan hastalarda monoterapi olarak kullanılmak üzere önerilmektedir.

Psöriyatik Artrit

İki haftada bir 40 mg şeklinde uygulanan HUMIRA, Çalışma VI ve Çalışma VII adlarındaki plasebo kontrollü iki çalışmada, orta dereceli ile şiddetli aktif psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. Yirmi dört hafta süreli Çalışma VI'da, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç tedavisine yetersiz yanıt veren 313 erişkin hasta tedavi edilmiştir; bunların yaklaşık %50'si metotreksat almaktaydı. On iki hafta süreli Çalışma VII'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 küçük olması nedeniyle, HUMIRA'nın ankilozan spondilit benzeri psöriyatik artropati hastaları üzerinde gösterdiği etkililiği konusundaki veriler yetersizdir (Tablo 8'e bakınız).

Tablo 8: Plasebo Kontrollü Psöriyatik Artrit Çalışmalarında ACR Yanıtları (Hastaların Yüzdesi)

Yanıt	Çalışma VI		Çalışma VII	
	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.

Çalışma VI'daki 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 falanjial 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±2.5 plasebo grubunda (24. haftada) ve 0.0±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.

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 çalışmada (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 9).

Tablo 9: Plasebo Kontrollü AS Çalışmasında (Çalışma VIII) Etkinlik 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 hastanın alındığı daha küçük, randomize çift kör, plasebo kontrollü çalışmada (IX) da benzer eğilimler görülmüştür (tamamı istatistiksel yönden anlamlı değildir).

Crohn Hastalığı

Multipl HUMIRA dozlarının güvenliliği ve etkililiği, 1400'ü aşkın orta dereceli veya şiddetli Crohn hastalığı bulunan hastada (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ≥ 220 ve ≤ 450) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 478 (%32)'i, endikasyon bölümünde (Bkz. 4.1) belirtilen popülasyona karşılık gelen şiddetli hastalığa sahipti (CDA skoru >300 'dü ve eşzamanlı olarak kortikosteroid ve/veya immüsupresan kullanmaktaydılar). Aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarda konkomitan kullanımına izin verilmiştir ve hastaların %79'u bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir.

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI<150 olarak tanımlanmıştır) iki çalışmada, (- M02-403 ve M04-691 çalışmaları) değerlendirilmiştir. M02-403 çalışmasında daha önce TNF antagonisti kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir; plasebo grubu 0. haftada ve 2. haftada plasebo almış, 160/80 grubu 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA almıştır, 80/40 grubu 0. haftada 80 mg ve 2. haftada 40 mg HUMIRA almıştır ve 40/20 grubu 0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg HUMIRA almıştır. M04-691 çalışmasında 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.

Klinik remisyonun idamesi M02-404 çalışmasında değerlendirilmiştir. M02-404 çalışmasında 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≥70 kadar düşüş) 4. haftada klinik yanıt vermeyenlerden ayrı olarak analiz edilmişlerdir. Sekizinci haftadan sonra kortikosteroidin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

Klinik Sonuçlar

M02-403 ve M04-691 çalışmasında hastaların daha önce TNF antagonisti almasına veya infliksimaba maruz kalmasına bakılmaksızın 4. haftada plaseboya kıyasla 160/80 mg HUMIRA ile tedavi edilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha büyük klinik remisyon indüksiyonu sağlanmıştır (bakınız Tablo 10).

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

	<u>CLASSIC I: Önceden İnfliksimab Kullanmamış Hastalar</u>		<u>GAIN: Önceden İnfliksimab 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>
Hafta 4				
Klinik remisyon	%12	%36*	%7	%21*
Klinik yanıt (CR-100)	%24	%50**	%25	%38**
Klinik yanıt (CR-70)	%34	%58**	%34	%52**

Bütün p-değerleri HUMIRA ve plasebonun eşlenik karşılaştırmalarıdır

* p<0.001

** p<0.01

M02-404 çalışmasında 4. haftada hastaların %58'i (499/854) klinik yanıt vermiş ve primer analizde değerlendirilmiştir. Dördüncü haftada klinik yanıt verenlerden %48'i daha önce başka anti-TNF tedaviler uygulanmış olan hastalardır. Dördüncü haftada klinik remisyon giren hastalar içinde, 26 ve 56. haftalarda klinik yanıt veren hastaların oranı, plasebo idame gruplarıyla karşılaştırıldığında, HUMIRA idame gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır. İlaveten, başlangıçta konkomitan kortikosteroid alan hastalar içinde, 26 ve 56. haftalarda plasebo idame grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında HUMIRA idame gruplarında en az 90 gün için kortikosteroid kullanımını kesebilen hastaların oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır (bakınız Tablo 11).

Tablo 11: Klinik Remisyon ve Yanıtın İdamesi(Hastaların Yüzdesi)

	Plasebo	İki haftada bir 40 mg HUMIRA	Haftada bir 40 mg HUMIRA
Hafta 26	N=170	N=172	N=157
Klinik remisyon	% 17	%40*	%47*
Klinik yanıt (CR-100)	%27	%52*	%52*
Klinik yanıt (CR-70)	%28	%54*	%56*
En az 90 gün ^a steroidsiz remisyonunda olan hastalara	%3 (2/66)	%19 (11/58)**	%15 (11/74)**
Hafta 56	N=170	N=172	N=157
Klinik remisyon	% 12	%36*	%41*
Klinik yanıt (CR-100)	17%	41%*	48%*
Klinik yanıt (CR-70)	18%	43%*	49%*
En az 90 gün ^a steroidsiz remisyonunda olan hastalara	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

*p<0.001 HUMIRA ve plasebo oranların eşlenik karşılaştırmaları için

**p<0.02 HUMIRA ve plasebo oranların eşlenik karşılaştırmaları için

^a Başlangıçta kortikosteroid alanlardan

56. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında hastalığa bağlı hospitalizasyon ve cerrahi HUMIRA ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltılmıştır.

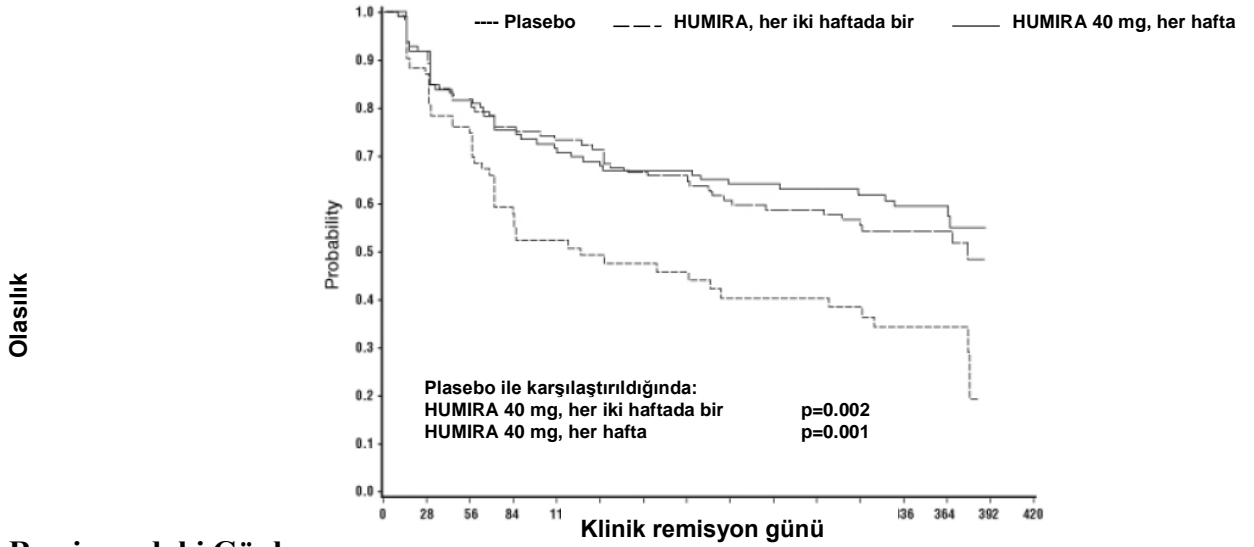
M02-403 çalışmasında 117/276 hasta ve M04-691 ile M02-404 çalışmalarından 272/777 hasta en az 3 yıl boyunca açık etiketli olarak adalimumab tedavisi ile izlenmiştir. Sırasıyla 88 (%75.2) ve 189 (%69.5) hasta klinik remisyonunda kalmaya devam etmiştir. Klinik yanıt (CR-70) sırasıyla 107 (%91.5) ve 248 (%91.2) hastada devam ettirilmiştir.

135 hastanın dahil olduğu bir endoskopi çalışması (M05-769) HUMIRA'nın mukozal iyileşmedeki etkisini göstermiştir. 12. haftada plasebo verilen hastaların %13.1'i ile karşılaştırıldığında HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %27.4'ünde mukozal iyileşme olmuştur (p=0.056) ve 52. haftada plasebo verilen hastaların %0'ı ile karşılaştırıldığında HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %24.2'sinde mukozal iyileşme olmuştur (p<0.001).

Tablo 11'de sunulan klinik remisyon sonuçları, önceki TNF antagonisti maruziyetinden bağımsız olarak oldukça sabit kalmıştır.

Çalışma sırasında remisyonla girenlerden 4. haftada yanıt verenler içinde, HUMIRA idame gruplarındaki hastaların remisyonunda kalma süresi plasebo idame grubundaki hastalardan anlamlı ölçüde daha uzundur (bakınız Şekil 1).

Şekil 1: CHARM Çalışmasında Klinik Remisyona Ulaşan Hastalar için Klinik



Remisyonadaki Günler

Dördüncü 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 (bakınız bölüm 4.2).

Hasta Tarafından Bildirilen Sonlanımlar

M02-403 ve M04-691 çalışmalarında plaseboyla karşılaştırıldığında, HUMIRA 160/80 mg tedavisine randomize edilmiş hastalarda 4 haftada hastalığa özgü inflamatuvar barsak hastalığı anketinde (IBDQ) istatistiksel olarak anlamlı düzelme olmuştur. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında adalimumab tedavi gruplarında M02-404 çalışmasının 26. ve 56. haftalarında IBDQ başlangıç skorlarında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür.

Ülseratif Kolit

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

UC-I Çalışmasında, daha önce TNF-antagonisti kullanmamış 390 hasta, 0. ve 2. Haftada plasebo, 0. Haftada 160 mg Humira, takiben 2. Haftada 80 mg veya 0. Haftada 80 mg Humira, ardından 2. Haftada 40 mg olacak şekilde randomize edilmiştir. 2. Haftadan sonra her iki adalimumab kolundaki hastalar iki haftada bir 40 mg almışlardır. Klinik remisyon (Mayo skoru ≤ 2 ve alt skorlarının 1 den büyük olmaması) 8. Haftada değerlendirilmiştir.

UC-II Çalışmasında, 248 hasta 0. Haftada 160 mg, 2. Haftada 80 mg ve iki haftada bir 40 mg Humira almış, 246 hasta da 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 remisyona ulaşmıştır. UC-II çalışmasında, 8. Haftada remisyonda olan Humira tedavisi alanlardan 21/41 (%51) olgu 52. Haftada remisyondadır.

Genel UC-II çalışma popülasyonundan alınan sonuçlar Tablo 15'te sunulmaktadır.

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

	Plasebo	HUMIRA 40 mg
	İki	haftada bir
Hafta 52	N=246	N=248
Klinik Yanıt	% 18	% 30*
Klinik Remisyon	%9	% 17*
Mukozal İyileşme	% 15	%25*
≥ 90 gün süreyle steroidsiz remisyon ^a	%6 (N=140)	% 13 * (N=150)
Hafta 8 ve 52		
Sürdürülen Yanıt	% 12	%24**
Sürdürülen Remisyon	%4	%8*
Sürdürülen Mukozal İyileşme	% 11	% 19*

Klinik remisyon, Mayo skoru ≤ 2 ve alt skorlarının 1 den büyük olmaması :
* p<0.05, HUMIRA ve Plasebo oranlarının ikili karşılaştırılması,
**p<0.001. HUMIRA ve Plasebo oranların ikili karşılaştırılması,
^a Başlangıçta kortikosteroid alanlar arasında

UC-II çalışmasındaki 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 çalışmaları I ve II hastaları, açık etiketli uzun süreli uzatma çalışmasına geçiş için tercih hakkına sahip olmuştur. Doz sıklığının haftada 40 mg'a çıkartılması, tedaviden bir yıl veya daha fazla süre sonra yanıt vermemeye başlayan hastalara fayda sağlayabilmektedir (bkz. 4.2).

Psöriyazis

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği, randomize, çift kör çalışmalarda sistemik terapi veya fototerapi adayları olan kronik plak psöriyazisli erişkin hastalarda (≥% 10 BSA tutulumu ve Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) ≥12 veya ≥10) araştırılmıştır. Psöriyazis Çalışmaları I ve II'ye katılan hastaların %73'ü daha önce sistemik terapi veya fototerapi almışlardır.

Psöriyazis Çalışması I (M03-656)'de 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. On altı haftalık tedaviden sonra en az 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. Bütün tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 18.9 olup, başlangıç Doktor Global Değerlendirme (PGA) skoru “orta dereceli” (dahil edilen hastaların %53’ü) ile “şiddetli” (%41) veya “çok şiddetli” (%6) arasındadır.

Psöriyazis Çalışması II (M04-716)’de, 271 hastada metotreksat ve plasebo karşısında HUMIRA’nın etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar plasebo, başlangıç dozu olarak MTX 7.5 mg almışlar ve daha sonra doz, hafta 12’ye kadar artırılarak 25 mg maksimum doza ulaşmıştır veya 16 hafta boyunca 80 mg HUMIRA başlangıç dozunu takiben iki haftada bir 40 mg (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) verilmiştir.

On altı haftalık tedavinin ötesinde HUMIRA ve MTX’i karşılaştıran veriler mevcut değildir. Hafta 8 ve/veya hafta 12’de \geq PASI 50 yanıtına ulaşan MTX alan hastalarda, doz daha fazla artırılmamıştır. Bütün tedavi gruplarında ortalama bazal PASI skoru 19.7 olup bazal PGA skoru “hafif” (<%1) ile “orta dereceli” (%48) ve “şiddetli” (%46) ile “çok şiddetli” (%6) arasındadır.

Faz II ve Faz III psöriyazis çalışmalarına katılan hastaların hepsi, ilave en az 108 hafta HUMIRA verilen açık etiketli uzatma çalışmasına (M03-658) dahil olmak için uygundu.

Psöriyazis Çalışmaları I ve II’de, primer sonlanım noktası, başlangıca göre hafta 16’da PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır (Tablo 12 ve 13).

Tablo 13: Ps Çalışma I (REVEAL)16. Haftadaki Etkinlik Sonuçları

	Plasebo N=398 n (%)	İki haftada bir HUMIRA 40 mg N=814 n (%)
\geqPASI 75^a	26 (6.5)	578 (70.9) ^b
PASI 100	3 (0.8)	163 (20.0) ^b
PGA: temiz/minimal	17 (4.3)	506 (62.2) ^b

^a PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesi, merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplanmıştır

^b p<0.001, HUMIRA’ya karşı plasebo

Tablo 14: Ps Çalışma II (CHAMPION) 16. Haftadaki Etkinlik Sonuçları

	Plasebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	İki haftada bir HUMIRA 40 mg 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 HUMIRA'ya karşı plasebo

^b p<0.001 HUMIRA'ya karşı metotreksat

^c p<0.01 HUMIRA'ya karşı plasebo

^d p<0.05 HUMIRA'ya karşı metotreksat

Psöriyazis Çalışması I'de, PASI 75 yanıtı veren ve hafta 33'te plaseboya yeniden randomize edilen hastaların %28'ine karşılık HUMIRA'ya devam edenlerin %5'inde, p<0.001, "yeterli yanıt kaybı" meydana gelmiştir (33. haftadan sonra ve 52. haftada veya daha önce PASI skorunda başlangıca göre <PASI 50 yanıtı ile 33. haftada göre PASI skorunda minimum 6 puanlık artış olması). Plaseboya yeniden randomizasyondan sonra yeterli yanıt kaybeden hastalardan daha sonra açık etiketli uzatma çalışmasına katılanların %38'i (25/66) ve %55'inde (36/66) sırasıyla, yeniden tedaviden 12 ve 24 hafta sonra PASI 75 yanıtı elde edilmiştir.

16. hafta ve 33. haftada, PASI 75 yanıtı veren toplam 233 kişi, Psöriyazis Çalışması I'de (M053-656) 52 hafta süreyle sürekli HUMIRA tedavisi görmüştür ve açık etiketli uzatma çalışmasında HUMIRA'ya devam edilmiştir. 108 haftalık ek bir açık etiketli tedaviden sonra (toplam 160 hafta), bu hastalardaki PASI 75 ve PGA temiz veya minimal yanıt oranları sırasıyla %74.7 ve %59.0'dır.

Psöriyazis Çalışması II'de (M04-716) toplam 94 hasta HUMIRA tedavisine randomize edilmiştir ve açık etiketli uzatma çalışmasında HUMIRA'ya devam edilmiştir. Ek bir 108 haftalık açık etiketli tedaviden sonra (toplam 124 hafta), bu hastalardaki PASI 75 ve PGA temiz veya minimal yanıt oranları sırasıyla %58.1 ve %46.2'dir.

Açık etiketli uzatma çalışmasında kesilme ve yeniden tedavi değerlendirmesine toplam 347 stabil yanıt veren hasta katılmıştır. Ortalama nüksetme süresi (PGA 'orta derecede' veya daha kötüye doğru gerileme) yaklaşık 5 aydır. Kesilme periyodu sırasında bu hastaların hiçbiri ribaund yaşamamıştır. Yeniden tedavi periyoduna giren hastaların toplamda %76.5'i (218/285), kesilme sırasında hastalığın nüksedip nüksetmemesinden bağımsız olarak, 16 haftalık yeniden tedaviden sonra PGA 'temiz' veya 'minimal' yanıtı vermiştir (Kesilme periyodunda nüksetme görülen veya görülmeyen hastalarda sırasıyla %69.1 [123/178] ve %88.8 [95/107]).

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

Açık etiketli bir uzatma çalışmasında, PASI skorunun %50'nin altında olması nedeniyle dozu iki haftada bir 40 mg'dan haftada 40 mg'a yükseltilen hastalar, doz yükseltildikten 12 hafta sonra değerlendirildiğinde, hastaların 93/349'unda (%26.6) yeniden PASI 75 yanıtı elde edilmiştir.

İmmünojenite

Anti-adalimumab antikörlerinin oluşumu, adalimumabın klerensinde artış, etkinliğinde ise azalma ile ilişkilidir. Anti-adalimumab antikörleri 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 antikörleri bakımından çok sayıda zaman noktasında test edilmiştir. Pivotal çalışmalarda, anti-adalimumab antikörleri, 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 antikörleri 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 antikörleri, 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 antikörleri, 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 antikörleri, adalimumab ile tedavi edilen 269 hastanın 7'sinde (%2.6) saptanmıştır ve ülseratif kolit hastalığı olan hastalarda ise 487 hastanın 19 'sinde (%3.9) saptanmıştır.

Psöriyazisli hastalarda anti-adalimumab antikörleri, adalimumab ile tedavi edilen 920 hastanın 77'sinde (%8.4) saptanmıştır.

İmmünojenisite analizleri ürün için spesifik olduğundan bu üründeki antikör 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.

Dağılım: 0.5 mg/kg (~40 mg) dozlarından sonra klerensler tipik olarak 11-15 ml/saat arasında olup dağılım hacmi (V_{ss}) 5-6 litre arasında ve ortalama terminal faz yarı ömrü ortalama iki haftadır. Bir kaç romatoid artritli hastada sinovyal sıvıdaki adalimumab konsantrasyonları,

serum konsantrasyonlarına göre %31-96 arasında değişmektedir. 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. Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki adalimumab konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonun %31-%96'sı arasındadır.

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 monoterapide 5.6 ± 5.6 µg/ml (%102 CV) ve metotreksat ile birlikte 10.9 ± 5.2 µg/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 vadi 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 vadi düzeyleri gözlemlenmiştir.

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

Biyotransformasyon: Serbest adalimumabın (anti-adalimumab antikörlere (AAA) bağlanmayan) serum düzeylerinin ölçülebilir AAA bulunan hastalarda daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Eliminasyon: 1300'den fazla hastadan alınan veriler üzerinde yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri, adalimumab görünür klirensinin vücut ağırlığında artış ile arttığını açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarılama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klirensini minimal düzeyde etkiledikleri görülmüştür.

HUMIRA ile çocuklarda veya hepatik ya da renal bozukluğu olan hastalarda 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 karsinogenezite çalışmaları, fertilitte ve postnatal toksisite için standart değerlendirme çalışmaları yapılmamıştır çünkü kemirgen TNF'sine karşı sınırlı çapraz reaktivitesi olan bir antikör ve kemirgenlerde nötralizan antikör 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.

Bu ilaç, kutusu üzerindeki son kullanım tarihi geçtikten sonra kullanılmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Enjektör kullanım anına kadar kutusunun içinde muhafaza edilmelidir. Dondurulmamalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutuda 2 adet kullanıma hazır enjeksiyon kalem; her bir kalem blister içinde ve alkollü 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 ulusal mevzuat doğrultusunda 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

08.05.2013

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.05.2013

Son yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

08.05.2013