

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HYRIMOZ 40 mg/0,8 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem Steril

UYARI

Diğer TNF blokörlerinde olduğu gibi, HYRIMOZ kullanan hastalarda (Klinikte sıklıkla yaygın veya akciğer dışı tutulum gösterenler de dahil) tüberküloz vakaları gözlenmiştir. Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa HYRIMOZ 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 endurasyon boyutu pozitif olarak kabul edilmelidir. İnaktif tüberküloz teşhis edilen hastalarda HYRIMOZ tedavisine başlanmadan önce yerel öneriler doğrultusunda uygun bir anti- tüberküloz profilaksisi yapılmalıdır.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır kalem 40 mg/0,8 mL adalimumab içerir.

HYRIMOZ, Adalimumab “Çin Hamster Yumurtalık” hücrelerinde eksprese edilen bir rekombinant insan monoklonal antikoru içeren bir biyobenzerdir.

Yardımcı

maddeler:

Sodyum klorür	4,93 mg
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)	yeteri kadar

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Şeffaf ile hafif opalesan, renksiz ile hafif sarımtırak arası çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit

HYRIMOZ, metotreksat ile kombinasyon halinde aşağıdaki durumlar için endikedir:

- Erişkin hastalarda orta derecedeki veya şiddetli aktif romatoid artrit tedavisinde, metotreksat dahil hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar ile tedaviye karşın

yeterli cevap alınmadığında,

- Önceden metotreksat tedavisi almamış erişkin hastalarda şiddetli, aktif ve progresif romatoid artrit tedavisinde

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

HYRIMOZ ve metotreksat kombinasyonunun, eklem hasarının progresyon hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği radyografik ölçütlerle gösterilmiştir.

Jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

HYRIMOZ, 2 yaşından itibaren, metotreksat ile kombine olarak, bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal (DMARD) ilaca karşı yetersiz yanıt alınan aktif poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde endikedir. HYRIMOZ, metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (bkz. Bölüm 5.1). HYRIMOZ 2 yaşından küçük çocuklarda araştırılmamıştır.

Entezit ile ilişkili artrit

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

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

HYRIMOZ, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt alınamayan şiddetli, aktif ankilozan spondilitli erişkinlerin tedavisinde endikedir.

Radyografik olarak AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

HYRIMOZ, yüksek CRP'nin ve/veya MRI'nın eşlik ettiği objektif inflamasyon bulgularının olduğu ancak radyolojik olarak AS kanıtı olmayan ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi aksiyel spondiloartritli yetişkin hastalarda endikedir.

Psöriyatik Artrit

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

HYRIMOZ'un hastalığın poliartiküler simetrik alt tipleri olan hastalarda periferik eklem hasarının progresyon hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği radyografik ölçütlerle gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Psöriyazis

HYRIMOZ, erişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile yanıt alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda orta ila şiddetli derecede plak psöriyazis tedavisinde kullanılır.

Pediyatrik plak psöriyazis

HYRIMOZ, siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile cevap alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen adolesanlarda ve 4 yaşından itibaren çocuklarda şiddetli kronik plak psöriyazis tedavisinde endikedir.

Hidradenitis suppurativa (HS)

HYRIMOZ, konvansiyonel sistemik HS tedavisine yeterli yanıt vermeyen erişkinlerde ve 12 yaşından itibaren ergenlerde, orta ila şiddetli derecede aktif hidradenitis suppurativa (akne inversa) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Crohn Hastalığı

HYRIMOZ, bir kortikosteoid ve/veya bir immüno-supresan ile yapılan klasik tedaviye, uygun doz ve sürelerde kullanıldığı halde yanıt alınamayan veya bu tip tedavilere karşı medikal kontrendikasyonu bulunan erişkinlerde orta ila şiddetli derecedeki, aktif Crohn hastalığı tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn Hastalığı

HYRIMOZ, primer beslenme tedavisini, kortikosteroidi ve/veya bir immünomodülatörü içeren tedaviye yeterli yanıt vermeyen ya da bu tip tedavilere intolerans gösteren veya bu tür tedavilerin kontrendike olduğu pediyatrik hastalarda (6 yaşından itibaren) orta ila ağır şiddetli aktif Crohn hastalığı tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit

HYRIMOZ, kortikosteroidler ve 6-merkaptopurin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi konvansiyonel tedavilere yeterli yanıt vermeyen veya bu tip tedavilere intoleransı olan veya bu tür tedavilere kontrendikasyonu olan erişkin hastalarda orta ila şiddetli derecedeki aktif ülseratif kolit tedavisinde endikedir.

Pediyatrik ülseratif kolit

HYRIMOZ, kortikosteroidler ve/veya 6-merkaptopurin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi konvansiyonel tedavilere yeterli yanıt vermeyen veya bu tip tedavilere intoleransı olan veya bu tür tedavilere medikal kontrendikasyonları olan pediyatrik hastalarda (6 yaşından itibaren) orta ila şiddetli derecedeki aktif ülseratif kolit tedavisinde endikedir.

Üveit

HYRIMOZ, kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen, kortikosteroid kullanımının azaltılması gereken veya kortikosteroid tedavisinin uygun olmadığı erişkin hastalarda enfeksiyöz olmayan orta, arka ve panüveit tedavisinde endikedir.

Pediyatrik üveit

HYRIMOZ, konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt veren veya tolere edemeyen ya da konvansiyonel tedavilerin uygun olmadığı 2 yaş üstü pediyatrik hastalardaki enfeksiyöz olmayan, kronik anterior üveit tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HYRIMOZ tedavisi, HYRIMOZ'un endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologlara, HYRIMOZ ile

tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmana danışmaları önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

HYRIMOZ ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

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

HYRIMOZ tedavisi sırasında diğer eşlik eden terapiler (örn., kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanlar) optimize edilmelidir.

Erişkin yaş grubu:

Romatoid Artrit

Romatoid artritli olan erişkin hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu, iki haftada bir tek doz olarak subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg adalimumabdır. HYRIMOZ ile tedavi sırasında metotreksata devam edilmelidir.

HYRIMOZ 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.

HYRIMOZ ile monoterapi sırasında, tedaviye verdikleri yanıtlarında azalma meydana gelen bazı hastalarda, adalimumabın doz sıklığının haftada bir defa 40 mg'a veya iki haftada bir defa 80 mg'a yükseltilmesi faydalı olabilir.

Mevcut veriler klinik yanıtla çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir. 12 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edilemeyen olgularda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut 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 HYRIMOZ tedavisine tekrar başlanmasının, tedavi kesilmeden önceki aynı klinik yanıt ve benzer güvenilirlik profili ile sonuçlandığını göstermektedir.

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

Psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, ve radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit hastaları için önerilen HYRIMOZ dozu, iki haftada bir tek doz olarak subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg adalimumabdır.

Mevcut veriler klinik yanıtla çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir. 12 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edilemeyen olgularda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

Psöriyazis

Erişkin hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu, subkütan enjeksiyon yoluyla 80 mg

başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg'dır.

16 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edilemeyen olgularda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

İki haftada bir 40 mg HYRIMOZ'a yetersiz yanıt veren hastalar, 16 haftanın sonrasında dozlama sıklığının haftada bir kez 40 mg'a ya da 2 haftada bir 80 mg'a çıkarılmasından yarar sağlayabilir. Dozlama sıklığı haftada bir kez 40 mg'a ya da iki haftada bir 80 mg'a artırıldıktan sonra yetersiz yanıt veren hastalarda haftalık HYRIMOZ tedavisine devam etmenin yararları ve riskleri tekrar dikkatle gözden geçirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1). Dozlama sıklığının haftada bir kez 40 mg'a ya da iki haftada bir 80 mg'a artırılmasıyla yeterli cevaba ulaşırsa, sonrasında doz iki haftada bir 40 mg'a düşürülebilir.

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS) hastası erişkinler için önerilen HYRIMOZ doz rejimi, ilk olarak 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, HYRIMOZ tedavisi sırasında antibiyotiklere devam edilebilir. HYRIMOZ tedavisi sırasında hastanın, HS lezyonlarını her gün bir topikal antiseptik kullanarak temizlemesi önerilmektedir.

12 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edilemeyen olgularda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

Tedaviye ara verilmesi durumunda, HYRIMOZ tedavisine haftada bir kez 40 mg ya da iki haftada bir 80 mg dozda tekrar başlanabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Devam edilen uzun süreli tedavinin yararı ve riski periyodik olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Crohn Hastalığı

Orta ila şiddetli derecede Crohn hastalığı için erişkin hastalarda önerilen HYRIMOZ indüksiyon doz rejimi subkütan enjeksiyon yoluyla 0. haftada 80 mg ve bunu takiben 2.haftada 40 mg'dır. Daha hızlı bir yanıt alınması gerekli görüldüğünde, 0. haftada 160 mg (bir günde 40 mg'lık 4 enjeksiyon olarak ya da ardışık iki günde günde iki kez 40 mg enjeksiyon olarak), ardından 2. haftada 80 mg (bir günde iki kez 40 mg enjeksiyon olarak), indüksiyon dozu sırasındaki yan etki risklerinin daha yüksek olacağına farkında olarak kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra, önerilen idame dozu iki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg'dır. Alternatif olarak, HYRIMOZ tedavisi kesildiğinde hastalığın belirti ve bulguları nüks ederse, HYRIMOZ tekrar uygulanabilir. Bir önceki dozdan 8 hafta sonra tekrar uygulamaya dair çok az deneyim mevcuttur.

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

İki haftada bir HYRIMOZ 40 mg'lık doza yanıtta azalma olan bazı hastalar, HYRIMOZ doz sıklığının haftada bir 40 mg'a veya iki haftada bir 80 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilirler.

Tedaviye 4. haftaya dek cevap vermeyen bazı hastalar, idame tedavisine 12. hafta boyunca devam edilmesinden yarar görebilir. 12 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edilemeyen olgularda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Ülseratif kolit

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

İki haftada bir HYRIMOZ 40 mg'lık doza yanıtta azalma olan bazı hastalar, HYRIMOZ doz sıklığının haftada bir 40 mg'a veya iki haftada bir 80 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilirler.

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

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Üveit

Üveit görülen yetişkin hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu, 80 mg başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg'dır. Tek başına HYRIMOZ ile tedaviye başlanması konusunda sınırlı deneyim bulunmaktadır. HYRIMOZ ile tedavi; kortikosteroidlerle ve/veya diğer biyolojik olmayan immünomodülatör ajanlarla kombinasyon ile başlatılabilir. Eşzamanlı kortikosteroidlerin dozu HYRIMOZ 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).

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Pediyatrik yaş grubu

Jüvenil idiyopatik artrit

2 yaş ve üstü poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artritli olan hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 1). HYRIMOZ, subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır.

Tablo 1- Poliartiküler jüvenil idiyopatik artritli olan hastalar için HYRIMOZ dozu

Hasta ağırlığı	Doz rejimi
10 kg ila < 30 kg	İki haftada bir 20 mg
≥ 30 kg	İki haftada bir 40 mg

Mevcut veriler, klinik yanıtın genellikle 12 haftalık tedavi içinde sağlandığını göstermektedir.

Bu zaman diliminde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam edilmesi dikkatli bir şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

2 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda HYRIMOZ' un kullanımı bulunmamaktadır. HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Entezit ile ilişkili artrit

6 yaş üzerindeki entezit ile ilişkili artritli olan hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 2). HYRIMOZ, subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır.

Tablo 2- Entezit ile ilişkili artritli olan hastalar için HYRIMOZ dozu

Hasta ağırlığı	Doz rejimi
15 kg ila < 30 kg	İki haftada bir 20 mg
≥ 30 kg	İki haftada bir 40 mg

HYRIMOZ yaş altındaki entezit ile ilişkili artritli çocuklarda çalışılmamıştır.

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit de dahil olmak üzere aksiyal spondiloartrit

Pediyatrik popülasyonda psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonlarında, HYRIMOZ ile ilgili bir kullanım bulunmamaktadır.

Pediyatrik plak psöriyazis

Pediyatrik plak psöriyazisli 4-17 yaş arasındaki hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu,

vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 3). HYRIMOZ subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Tablo 3- Plak Psöriyazisli Pedyatrik Hastaları için HYRIMOZ Dozu

Hasta ağırlığı	Doz rejimi
15 kg ila < 30 kg	20 mg'lık başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra verilmeye başlanan iki haftada bir 20 mg
≥ 30 kg	40 mg'lık başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra verilmeye başlanan iki haftada bir 40 mg

16 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

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

Plak psöriyazisli pediyatrik hastalarda HYRIMOZ'un güvenliliği ortalama 13 ay için değerlendirilmiştir.

4 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda HYRIMOZ'un ilgili bir kullanımı bulunmamaktadır.

Adölesan hidradenitis suppurativa (12 yaşından itibaren, en az 30 kg ağırlığında) HYRIMOZ ile hidradenitis suppurativa (HS) hastası olan ergenlerde henüz çalışma yapılmamıştır. HYRIMOZ'un pozolojisi bu hastalarda farmakokinetik modelleme ve simülasyon ile belirlenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Önerilen HYRIMOZ dozu 0. haftada 80 mg ve daha sonra 1.haftadan itibaren başlayarak iki haftada bir 40 mg'dır.

İki haftada bir HYRIMOZ 40 mg'a yetersiz yanıt veren adölesan hastalarda, dozun haftada bir 40 mg'a veya iki haftada bir 80 mg'a yükseltilmesi düşünülebilir.

Gerekli görülmesi halinde, HYRIMOZ tedavisi sırasında antibiyotiklere devam edilebilir. HYRIMOZ tedavisi sırasında hastanın, HS lezyonlarını her gün bir topikal antiseptik kullanarak temizlemesi önerilmektedir.

12 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edemeyen hastalarda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

Tedavinin kesilmesi durumunda HYRIMOZ tedavisi yeniden uygun şekilde verilebilir.

Devam edilen uzun süreli tedavinin yararı ve riski periyodik olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1'deki erişkin veriler).

12 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda HYRIMOZ'un kullanımı bulunmamaktadır.

Pediyatrik Crohn hastalığı

Crohn hastalığı olan 6 ila 17 yaş arasındaki hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 4). HYRIMOZ, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Tablo 4. Crohn Hastalığı Olan Pediyatrik Hastalar için HYRIMOZ Dozu

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

Tedaviye yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, HYRIMOZ doz sıklığının artırılması yarar sağlayabilir:

- < 40 kg: haftada bir 20 mg
- ≥ 40 kg: haftada bir 40 mg ya da iki haftada bir 80 mg

12 haftalık tedavi ile yeterli yanıt elde edemeyen hastalarda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

6 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda HYRIMOZ'un kullanımı bulunmamaktadır.

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Pediyatrik ülseratif kolit

Ülseratif koliti olan 6 ila 17 yaşındaki hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu vücut ağırlığına bağlıdır (Tablo 5). HYRIMOZ subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır

Tablo 5. Ülseratif Kilitli Pediyatrik Hastalar İçin HYRIMOZ Dozu

Hasta ağırlığı	İndüksiyon dozu	4. haftadan İtibaren Başlayan İdame Dozu*
-----------------------	------------------------	--

< 40 kg	0. haftada 80 mg (bir günde iki adet 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir) ve 2. haftada 40 mg (bir adet 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir)	İki haftada bir 40 mg
≥ 40 kg	0. haftada 160 mg (bir günde dört adet 40 mg'lık enjeksiyon olarak veya ardışık iki günde, günde iki adet 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir) ve 2. haftada 80 mg (bir günde iki adet 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir)	İki haftada bir 80 mg

* HYRIMOZ alırken 18 yaşına giren pediyatrik hastalar, reçete edilen idame dozuna devam etmelidir.

8 haftalık tedavi ile yanıt belirtileri göstermeyen hastalarda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

6 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda HYRIMOZ'un ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak farklı yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Pediyatrik Üveit

2 yaş ve üstü üveit hastası pediyatrik hastalar için önerilen HYRIMOZ dozu vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (bkz. Tablo 6). HYRIMOZ, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Pediyatrik üveitte, metotreksat ile eşzamanlı tedavi haricinde HYRIMOZ tedavisi ile ilgili deneyim bulunmamaktadır.

Tablo 6- Pediyatrik Üveit Hastaları için HYRIMOZ Dozu

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

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

2 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda HYRIMOZ'un kullanımı bulunmamaktadır. Uzun süreli tedavi ile ilgili yarar ve risklerin yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 5.1).

HYRIMOZ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.

Uygulama şekli:

HYRIMOZ, 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 HYRIMOZ enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

HYRIMOZ ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

HYRIMOZ aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Adalimumaba veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite gösteren hastalarda;
- Aktif tüberküloz veya sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonların varlığında (Bkz. Bölüm 4.4);
- Orta ila şiddetli derecede kalp yetmezliği olan hastalarda (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.

Enfeksiyonlar

TNF-blokörleri alan hastalar ciddi enfeksiyonlara daha fazla duyarlıdır. Akciğer fonksiyon yetmezliği enfeksiyon gelişme riskini artırabilir. Hastalar HYRIMOZ 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.

HYRIMOZ 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 HYRIMOZ tedavisi başlatılmadan önce yarar/risk oranı dikkatle tartılmalıdır (Bkz. Diğer fırsatçı enfeksiyonlar).

HYRIMOZ 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 HYRIMOZ uygulaması kesilmelidir ve enfeksiyon kontrol altına alınan dek uygun antimikrobiyal veya antifungal tedavi başlatılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda veya hastada enfeksiyona predispozisyon yaratan, eş zamanlı immünoşüpresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğu, doktorlar HYRIMOZ kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

Ciddi enfeksiyonlar

HYRIMOZ kullanan hastalarda, sepsis dahil bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, parazitik, viral ya da listeriyozis, lejyonellozis ve pnömosistis gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda görülen diğer ciddi enfeksiyonlar arasında; pnömoni, piyelonefrit, septik artrit ve septisemi yer almaktadır. Enfeksiyonlarla bağlantılı olarak hastaneye yatışa sebep olabilen ya da fatal sonuçlar bildirilmiştir.

Tüberküloz

HYRIMOZ 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.

HYRIMOZ 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.

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

Aşağıda belirtilen durumlarda tedavinin fayda/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir. Latent tüberküloz kuşkusu olması halinde, tüberküloz tedavisinde uzman olan bir hekime danışılmalıdır.

Latent tüberküloz teşhis edildiğinde HYRIMOZ başlanmadan önce yerel öneriler doğrultusunda uygun bir anti-tüberküloz profilaksi tedavisine başlanmalıdır.

Tüberküloz için test sonucu negatif olan ama tüberküloz enfeksiyonu açısından çeşitli veya belirgin riski bulunan hastalarda ve yeterli tedavi uygulamasının doğrulanamadığı, önceden geçirilmiş aktif ya da inaktif tüberküloz öyküsü olan hastalarda da HYRIMOZ tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz profilaksi tedavisi düşünülmelidir.

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

tüberküloz gelişmiştir.

Hastalar HYRIMOZ 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 bilgilendirilmelidir.

Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

HYRIMOZ 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.

Ateş, kırıklık, kilo kaybı, terleme, öksürme, dispne ve/veya pulmoner infiltratlar gibi bulgu ve semptomlar ya da eş zamanlı şok ile birlikte veya şok olmaksızın diğer ciddi bir sistemik hastalık gelişen hastalarda invazif bir fungal enfeksiyon varlığından şüphelenilmeli ve HYRIMOZ uygulaması derhal durdurulmalıdır. Bu hastalarda, teşhis ve ampirik antifungal terapi uygulaması, invazif fungal enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde uzman bir doktora danışılarak gerçekleştirilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu

HYRIMOZ 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. HYRIMOZ tedavisine başlamadan önce hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Hepatit B enfeksiyonu pozitif bulunan hastalar için hepatit B tedavisinde uzman bir hekime danışılması önerilmektedir.

HYRIMOZ tedavisine ihtiyaç duyulan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavinin kesilmesinden sonra birkaç 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 HYRIMOZ tedavisi durdurulmalı ve efektif antiviral tedavi ile birlikte uygun bir destek tedavisine başlanmalıdır.

Nörolojik olaylar

HYRIMOZ 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 HYRIMOZ tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda HYRIMOZ kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalıdırlar; bu bozukluklardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde HYRIMOZ'un 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 HYRIMOZ tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli şekilde nörolojik değerlendirme gerçekleştirilmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi HYRIMOZ için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur. Klinik çalışmalar sırasında subkütan HYRIMOZ uygulamasıyla ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar ‘seyrek’ olarak bildirilmiştir. HYRIMOZ ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonların sıklığı klinik çalışmalar esnasında ‘yaygın olmayan’ kategorisindedir. HYRIMOZ uygulamasından sonra, anaflaksi dahil ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon gelişirse HYRIMOZ uygulaması derhal kesilerek uygun tedaviye başlanmalıdır.

İmmünosüpresyon

HYRIMOZ 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 yürütülen kontrollü 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-blokörleriyle 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-blokörleri ile tedavi edilen (tedavi başlangıcı ≤ 18 yaş) çocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına dek olanlar) arasında, bazıları ölümcül olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı 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.

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

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

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

HYRIMOZ 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).

Bir başka anti-TNF ajanı olan infliksimab ile yapılan tespit amaçlı olarak gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, orta ila ağır derecedeki 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 malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF blokörü 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. HYRIMOZ ile tıbbi açıdan önemli sitopeni (örn. trombositopeni, lökopeni) dahil olmak üzere, hematolojik sisteme ait advers olaylar bildirilmiştir. Bütün hastalara, HYRIMOZ 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, HYRIMOZ 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. HYRIMOZ almakta olan hastalarda enfeksiyonun canlı aşılar yoluyla ikincil iletimi konusunda veri bulunmamaktadır.

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

HYRIMOZ 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 (örn. BCG aşısı) 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. HYRIMOZ tedavisi gören hastalarda da konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı olgular görülmüştür.

HYRIMOZ, hafif kalp yetmezliği (NYHA sınıfı I/II) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. HYRIMOZ, orta dereceli veya şiddetli kalp yetmezliğinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Konjestif kalp yetmezliği semptomları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda HYRIMOZ tedavisi kesilmelidir.

Otoimmün süreçler

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

TNF blokörleri ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların (DMARD'lar) 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 abatacept) ya da diğer TNF blokörleriyle eşzamanlı kullanımı, olası enfeksiyon riski artışı ve diğer farmakolojik etkileşme nedeniyle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi

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

İnce barsak obstrüksiyonu

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması, ameliyat gerektirebilecek sabit fibrotik striktür varlığını gösterebilir. Mevcut veriler, HYRIMOZ'un striktürlere neden olmadığını veya şiddetlendirmedeğini düşündürmektedir.

Geriyatrik popülasyon

HYRIMOZ 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 popülasyon

HYRIMOZ ile 2 yaş altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır. Aşılamalar bölümüne bakınız

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.

İzlenebilirlik

Biyolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için, uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

HYRIMOZ ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

HYRIMOZ ve abatasept kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

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 HIRIMOZ enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle devam etmeleri önerilmektedir.

Gebelik dönemi

1500'den fazlası ilk trimesterde olmak üzere adalimumab maruziyeti olan, canlı doğumla sonuçlanan ve çıktıkları bilinen, geniş sayıdaki (yaklaşık 2100) gebelikten prospektif olarak toplanmış veriler, adalimumabın yenidoğanlarda malformasyon oranlarını arttırdığına işaret etmemektedir.

Bir prospektif kohort çalışmasında, en az ilk trimester sırasında adalimumab ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) veya Crohn hastalığı (CH) olan 257 kadın ve adalimumab ile tedavi edilmemiş RA veya CH olan 120 kadın kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın primer sonuçları, majör doğum kusurlarının doğum prevalansıdır. Majör doğum kusuru olan en az bir canlı doğum ile sonuçlanan gebelik oranı adalimumab ile tedavi edilen RA hastası kadınlarda 6/69 (%8,7) iken tedavi edilmeyenlerde 5/74 (%6,8) (düzeltilmemiş risk

oranı 1,31, %95 güven aralığı 0,38-4,52); adalimumab ile tedavi edilen CH tanılı kadınlarda 16/152 (%10,5) iken tedavi edilmeyenlerde 3/32 (%9,4) (düzeltilmemiş risk oranı 1,14, %95 Güven Aralığı 0,31- 4,16) olarak bulunmuştur. RA ve CH için kombine (temel farklılıklara göre hesaplanan) düzeltilmiş risk oranı 1,10'dur (%95 güven aralığı 0,45-2,73). İkincil sonlanım noktaları olan kendiliğinden düşük, minör doğum kusurları, erken doğum, doğum ölçüleri ve ciddi veya fırsatçı enfeksiyonlar için adalimumab ile tedavi edilen ve tedavi almamış kadınlar arasında belirgin farklılıklar bulunmamakla birlikte ölü doğum veya malignite vakası bildirilmemiştir. Çalışma küçük örnek boyutlarını ve randomize olmayan çalışma dizaynını içeren metodolojik limitlere sahip olduğu için verilerin yorumlanması değişiklik gösterebilir.

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).

TNF- α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik sırasında verilen adalimumab yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir. Adalimumab gebelik sırasında sadece ihtiyaç duyulduğu takdirde kullanılmalıdır.

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 (örn. BCG aşısı) uygulaması önerilmez.

Laktasyon dönemi

Yayımlanan literatürden elde edilen kısıtlı bilgiye göre; insan sütünde anne serum seviyesinin %0,1 ila %1 konsantrasyonlarındaki adalimumab varlığı, adalimumabın anne sütüne çok düşük konsantrasyonlarda geçtiğini göstermektedir. Oral yolla verilip sindirilen immünoglobülin G proteinleri, intestinal proteolize uğrar ve düşük biyoyararlanıma sahiptir. Anne sütü ile beslenen yeni doğanlara/bebeklere etkisi beklenmemektedir. Sonuç olarak, HYRIMOZ emzirme dönemi boyunca kullanılabilir.

Üreme Yeteneği/ Fertilité

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Adalimumabın taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerine minör etkisi bulunabilir. Adalimumab uygulanmasını takiben vertigo ve görme yetmezliği görülebilir (Bkz. bölüm 4.8)

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Adalimumab pivotal kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 60 aya kadar veya daha uzun

süreyle 9506 hasta üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmalar hastalık süresi kısa ya da uzun olan romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit (poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve entezit ile ilişkili artrit) hastalarının yanı sıra aksiyal spondiloartrit (ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit), psöriyatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveit hastalarını kapsamaktadır. Pivotal kontrollü çalışmalarda Adalimumab uygulanan 6089 hasta ve kontrollü dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3801 hasta dahil edilmiştir.

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

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

Adalimumab için ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Adalimumab gibi TNF-blokörleri immün sistemi etkilemekte ve bu ajanların kullanımı, vücudun enfeksiyona ve kansere karşı olan savunmasını etkileyebilmektedir. Adalimumab 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.

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⁾

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)*

Yaygın: İyi huylu neoplazma, melanom hariç cilt kanseri (bazal hücre karsinomu ve skamöz cilt karsinomu dahil)
Yaygın olmayan: Lenfoma**, solid organ neoplazmalar (meme kanseri, akciğer neoplazması ve tiroid neoplazma dahil), melanom**
Seyrek: Lösemi¹⁾
Bilinmiyor: Hepatosplenik T-hücresi lenfoma¹⁾, Merkel hücresi karsinomu (cildin nöroendokrin karsinomu) ¹⁾, Kaposi Sarkomu

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 : Sarkoidosis¹⁾, vaskülit
Seyrek : Anafilaksi¹⁾

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Yükselmiş lipid değerleri
Yaygın: Hipokalemi, yükselmiş ürik asit değerleri, anormal kan sodyum değerleri, hipokalsemi, hiperglisemi, hipofosfatemi, dehidratasyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Ruh hali değişikliği (depresyon dahil), anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları*

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Parestezi (hipoastezi dahil), migren, sinir kökü sıkışması
Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay¹⁾ (SVO), tremor,nöropati
Seyrek: Multiple skleroz, demiyelinizan hastalıklar (örn; optik nörit, Guillain-Barré sendromu¹⁾)

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, gastroözofajal reflü hastalığı, sicca sendromu
Yaygın olmayan:	Pankreatit, disfaji, yüz ödemi
Seyrek:	İntestinal perforasyon ¹⁾

Hepatobiliyer hastalıklar*

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

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın:	Raş (eksfolyatif raş dahil) Psöriyazisin yeni oluşması veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil) ¹⁾ , ürtiker, bere (purpura dahil), dermatit (egzama dahil), onikoklasis, hiperhidrozis, alopesi ¹⁾ , pruritus
Yaygın olmayan:	Gece terlemesi, skar
Seyrek:	Eritema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson sendromu ¹⁾ , anjiödem ¹⁾ , kütanöz vaskulit ¹⁾ , likenoid deri reaksiyonu ¹⁾
Bilinmiyor:	Dermatomiyosit 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 ¹⁾

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın:	Renal yetmezlik, hematüri
Yaygın olmayan:	Nöktüri

Üreme sistemi 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, pireksi1) (ateş)
Yaygın olmayan:	Enflamasyon

Araştırmalar*

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
Bilinmiyor:	İnflamasyon

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar*

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

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

**Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir.

1) Spontan bildirim verileri dahildir.

2) Erişkin endikasyonlarında, 4-6 aylık tedavi dönemi boyunca plasebo için belirlenen (eksi) -0,4 kg ila 0,4 kg aralığıyla karşılaştırıldığında, adalimumab için vücut ağırlığında başlangıca göre kaydedilen ortalama değişiklik 0,3 kg ile 1 kg arasında değişmiştir. Kontrol grubu olmaksızın ortalama maruziyetin yaklaşık 1-2 yıl olduğu uzun süreli uzatma çalışmalarında, özellikle Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda 5-6 kg’lık vücut ağırlığı artışı da gözlenmiştir. Bu etkinin altında yatan mekanizma bilinmemesine karşın, adalimumabın anti-enflamatuvar etkisiyle bağlantılı olabilmektedir.

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

Hidradenitis suppurativa

Haftada bir kez Adalimumab uygulanarak tedavi edilen HS hastaları için güvenlilik profili, Adalimumabın bilinen güvenlilik profiliyle tutarlılık göstermiştir.

Üveit

Adalimumab ile iki haftada bir tedavi uygulanan üveit hastalarındaki güvenlilik profili Adalimumabın bilinen güvenlilik profiliyle tutarlı olmuştur.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal kontrollü klinik çalışmalarda Adalimumab 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 de bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Enfeksiyonlar

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

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

Adalimumab ile gerçekleştirilen kontrollü, açık etiketli erişkin ve pediatrik çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar (nadiren ortaya çıkan fatal enfeksiyonlar dahil) arasında tüberküloz (miliyer ve ekstrapulmoner yerleşimler dahil) ve invazif fırsatçı enfeksiyonlar (örn. dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis, blastomikoz, koksidioidomikoz, pnömosistis, kandidiyazis, aspergillozis ve listeriyozis) bulunmaktadır. Tüberküloz olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk sekiz ay içerisinde görülmüştür ve latent hastalığın yeniden ortaya çıkışını yansıtır olabilir.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Jüvenil idiyopatik artrit (poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit ve entezit ile ilişkili artrit) hastalarındaki bir Adalimumab çalışması sırasında 655,6 hasta yılı maruziyeti olan 249 pediatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Buna ilave olarak, Crohn hastalığı olan pediatrik hastalarda Adalimumab çalışmaları sırasında 498,1 hasta yılı maruziyeti olan 192 pediatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Kronik plak psöriyazisi olan pediatrik hastalarındaki bir Adalimumab çalışmasında 80 hasta yılına maruz kalan 77 pediatrik plak psöriyazis hastasında malignite gözlemlenmemiştir. Ülseratif kolitli pediatrik hastalarda gerçekleştirilen bir Adalimumab çalışmasında, 65,3 hasta yılı maruziyeti olan 93 pediatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Pediatrik üveit hastalarındaki bir Adalimumab çalışmasında 58,4 hasta yılı maruziyeti olan 60 pediatrik hastada da malignite görülmemiştir.

Orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak ankilozan spondilit kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveiti olan erişkin hastalarda yürütülen en az 12 haftalık pivotal Adalimumab çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında lenfoma ve melanoma-dışı cilt kanseri dışındaki maligniteler, Adalimumab tedavisindeki 5291 hastada 1000 hasta yılı başına 6,8 (4,4, 10,5) oranında (%95 GA) iken; buna karşın 3444 kontrol hastasında 1000 hasta yılı başına 6,3 (3,4, 11,8) oranında gözlemlenmiştir (medyan tedavi süresi Adalimumab için 4 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 3,8 ay idi). Melanoma-dışı cilt kanserlerinin oranı (%95 GA), Adalimumab tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 8,8 (6, 13), kontrol hastalarında ise 1000 hasta yılı başına 3,2 (1,3, 7,6) olmuştur. Bu cilt kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomlar, Adalimumab 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 GA), Adalimumab 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'tir. Melanoma-dışı cilt kanserlerinin gözlemlenen oranı 1000 hasta yılı başına yaklaşık 9,6'dır ve lenfoma için gözlemlenen oranı 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1,3'tür. Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası deneyimlere 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 tedavi yılı başına yaklaşık olarak 0,2 ve 0,3'tür (bkz. Bölüm 4.4).

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

Otoantikolar

RA I-V çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikör testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda Adalimumab 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 Adalimumab ile tedavi edilen 3441 hastadan 2'sinde yeni başlayan lupusa benzer sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlemlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya santral sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

Hepatobiliyer olaylar

Adalimumab ile romatoid artrit ve psöriyatik artrit hastalarında yürütülen 4 ila 104 hafta aralığında kontrol periyodu olan Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, Adalimumab ile tedavi gören hastaların %3,7'sinde ALT yükselmeleri $\geq 3 \times \text{NÜS}$ (normalin üst sınırı) iken, kontrol grubunda bu oran %1,6'dır.

Adalimumabın kontrollü Faz 3 çalışmalarında 4 ila 17 yaş arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artritli olan hastalarda ve 6 ila 17 yaş arasındaki entezit ile ilişkili artritli olan hastalarda, $\geq 3 \times \text{NÜS}$ ALT yükselmeleri Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda %6,1 ve kontrol tedavisi alan hastalarda %1,3'tür. ALT yükselmelerinin çoğu eş zamanlı metotreksat kullanımında görülmüştür. 2 ila 4 yaş arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artritli olan hastalardaki Adalimumab Faz 3 çalışmasında $\geq 3 \times \text{NÜS}$ olan herhangi bir ALT yükselmesi gerçekleşmemiştir.

Adalimumab ile Crohn hastalarında ve ülseratif kolit hastalarında yürütülen 4 ila 52 hafta aralığında kontrol periyodu olan Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, Adalimumab ile tedavi edilen hastaların %0,9'unda ALT yükselmeleri $\geq 3 \times \text{NÜS}$ olmakla birlikte, kontrol grubunda da bu oran %0,9'dur.

Pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen, tedavinin 52. haftasına dek vücut ağırlığına göre ayarlanan indüksiyon tedavisinin ardından vücut ağırlığına göre ayarlanan iki idame doz rejimlerinin etkililik ve güvenliliğinin araştırıldığı bir Adalimumab Faz 3 çalışmasında başlangıçta eş zamanlı olarak immünosupresan alan 4 hastanın da içinde yer aldığı hastaların %2,6'sında (5/192) ALT yükselmeleri $\geq 3 \times \text{NÜS}$ olarak görülmüştür.

Adalimumab ile plak psöriyazis hastalarında yürütülen 12 ila 24 hafta aralığında kontrol periyot süresi olan Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, Adalimumab ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde ALT yükselmeleri $\geq 3 \times \text{NÜS}$ olmakla birlikte, kontrol tedavisi grubunda da bu oran %1,8'dir.

Plak psöriyazisli pediyatrik hastalar ile yapılan Adalimumab Faz 3 çalışmasında $\geq 3 \times \text{NÜS}$ ALT artışı olmamıştır.

Adalimumab 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, $\geq 3 \times \text{NÜS}$ şeklindeki ALT artışları Adalimumab ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve kontrol grubundaki hastaların %0,6'sında ortaya çıkmıştır.

Erişkin üveit hastaları üzerinde 80 haftaya varan süreyle gerçekleştirilen, Adalimumab tedavisi ve kontrol tedavisinin sırasıyla 166,5 gün ve 105 günlük medyan (ortanca) maruziyet olan kontrollü Adalimumab çalışmalarında (başlangıç dozu 0. haftada 80 mg dozunu takiben 1. haftadan başlanarak iki haftada bir 40 mg), Adalimumab tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde ve

kontrol tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde $\geq 3 \times$ NÜS düzeyinde ALT yükselmeleri ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik ülseratif kolitli hastalarda (N=93) yürütülen; vücut ağırlığına göre ayarlanan indüksiyon dozları ile 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) dozunun ardından (N=63) veya 0. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) indüksiyon dozu, 1. haftada plasebo ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) dozunun ardından (N=30) iki haftada bir 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) idame dozunun (N=31) ve haftalık 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) idame dozunun (N=32) etkililiğinin ve güvenliliğinin değerlendirildiği kontrollü Faz 3 Adalimumab çalışmasında, hastaların %1,1'inde (1/93) $\geq 3 \times$ NÜS düzeyinde ALT yükselmeleri ortaya çıkmıştır.

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

Azatiyoprin / 6-merkaptopurin ile eşzamanlı tedavi

Erişkin Crohn hastalarında yapılan çalışmalarda, Adalimumabın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında, Adalimumab ve azatiyoprin/6-merkaptopurin kombinasyonunda daha yüksek malignite olasılığı ve ciddi enfeksiyona bağlı yan etkiler görülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Genel olarak, pediyatrik hastalardaki advers reaksiyonlar sıklık ve tip olarak erişkin hastalarda görülenlere benzerlik göstermiştir.

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

ATC kodu: L04AB04

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri

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. HYRIMOZ biyobenzer bir ilaçtır.

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 Adalimumab 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 Adalimumab uygulamasından sonra düşmüştür. Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda kronik inflamasyonun hematolojik bulgularında çoğunlukla düzelme meydana gelmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif koliti ve hidradenitis suppurativa olan hastalarda, Adalimumab 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 güvenlilik

Romatoid Artrit (RA)

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

RA I 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 Adalimumab ya da plasebo dozları verilmiştir.

RA II 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 Adalimumab 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.

RA III 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 Adalimumab uygulanmıştır. Üçüncü gruba dönüşümlü olarak alternatif haftalarda plasebo enjeksiyonları yapılmak üzere iki haftada bir 40 mg Adalimumab uygulanmıştır. İlk 52 hafta tamamlandıktan sonra, 457 hasta 10 yıla varan süreyle iki haftada bir 40 mg Adalimumab uygulanan açık etiketli bir uzatma fazına kaydedilmiştir.

RA IV çalışmasında 18 yaş ve üstü 636 orta veya şiddetli aktif romatoid artrit hastasında primer olarak güvenilirlik değerlendirilmiştir. Hastaların ya hiç hastalık modifiye edici antiromatizmal 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 Adalimumab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

RA V çalışmasında, daha önce hiç metotreksat kullanmamış, erken dönemli (ortalama hastalık süresi 9 aydan daha az), orta derecede veya şiddetli aktif romatoid artriti olan 799 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 104 hafta süreyle iki haftada bir Adalimumab 40 mg ve metotreksat kombinasyon tedavisi ile iki haftada bir Adalimumab 40 mg monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin, romatoid artrit bulgu ve semptomları ve eklem hasarındaki progresyon hızını azaltmadaki etkililiği incelenmiştir. 104 haftanın tamamlanmasından sonra, 497 hasta 10 sene boyunca iki haftada bir 40 mg Adalimumabın uygulandığı açık etiketli faz çalışmasına dahil edilmiştir.

RA VI ve VII çalışmalarında, 18 yaş ve üstü, 60 orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit hastası değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar, Adalimumab 40 mg/0,8mL kullanan ve ortalama enjeksiyon bölgesi ağrısı en az 3 cm (0-10 cm VAS (görsel analog skor)) olan veya Adalimumab 40 mg/0,8 mL yeni kullanmaya başlayan biyolojik naif hastalardır. Hastalar, takip eden dozlarında karşı tedaviyi alacak şekilde tek doz Adalimumab 40 mg/0,8 mL'ye randomize edilmiştir.

RA I, II ve III çalışmalarının primer sonlanım noktası ve RA IV çalışmasının sekonder sonlanım 29 noktası 24. veya 26. haftalarda ACR 20 (ACR: American College of Rheumatology) yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. RA V çalışmasında primer sonlanım noktası, 52. haftada ACR 50 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesidir. RA III ve V çalışmalarında 52. haftada hastalık progresyonunun (röntgen sonuçlarıyla saptanan) gerilemesi, ilave primer sonlanım noktası olmuştur. RA III çalışmasında aynı zamanda yaşam kalitesindeki değişimlerde primer sonlanım noktası olmuştur. RA VI ve VII çalışmasındaki primer sonlanım noktası, 0-10 cm VAS ile ölçülen enjeksiyon akabinde ortaya çıkan enjeksiyon bölgesi ağrısı olmuştur.

ACR Yanıtı

Adalimumab ile tedavi edilen ve ACR 20, 50 ve 70 yanıtına ulaşılan hastaların yüzdesi I, II ve III numaralı çalışmalar arasında tutarlı olmuştur. İki haftada bir 40 mg dozu ile alınan sonuçlar Tablo 7'de özetlenmektedir.

Tablo 7: Plasebo Kontrollü Çalışmalarda ACR Yanıtları (Hasta Yüzdesi)

Yanıt	Çalışma I ^{a**}		Çalışma II ^{a**}		Çalışma III ^{a**}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	HYRIM O Z ^b n=11 3	Plasebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^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 Adalimumab

^c MTX= Metotreksat

**p<0.01, plaseboya karşı adalimumab

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 RA çalışmasında bu düzelmeler 52 hafta boyunca devamlı olmuştur.

RA III çalışmasının açık etiketli uzatma fazında 10 yıla kadar izlenen hastaların çoğunluğunda ACR yanıt oranları devam etmiştir. İki haftada bir 40 mg Adalimumab dozuna randomize edilmiş olan 207 hastadan 114’ü, 5 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg Adalimumab 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 Adalimumab tedavisine 10 sene boyunca devam etmişlerdir. Bunlar arasında, 64 hastada (%79) ACR 20 yanıtları, 56 hastada (%69,1) ACR 50 yanıtları ve 43 hastada (%53,1), ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

RA IV çalışmasında Adalimumab 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).

RA I-IV numaralı çalışmalarında, Adalimumab 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, Adalimumab ve metotreksat ile yapılan kombinasyon tedavisi 52. haftada, metotreksat monoterapisi ve Adalimumab monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı olarak daha büyük ACR yanıtları elde edilmiş ve bu yanıtlar 104. haftada kalıcı olmuştur (Bkz. Tablo 2).

Tablo 8: RA Çalışma V'te ACR Yanıtları (hasta yüzdesi)

Yanıt	MT X n=25 7	Adalimumab n=274	Adalimumab /MT X 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 Adalimumab /metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.

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

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

RA V çalışması için yapılan açık etiketli uzatma çalışmasında, 10 yıla varan bir süre boyunca takip edildiğinde ACR yanıt oranları korunmuştur. İki haftada bir adalimumab 40 mg grubuna randomize edilmiş olan 542 hastanın 170'i, iki haftada bir adalimumab 40 mg tedavisine 10 yıl boyunca devam etmiştir. Bunlar arasında yer alan 154 hastada (%90,6) ACR 20, 127 hastada (%74,7) ACR 50 ve 102 hastada (%60) ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

52. haftada Adalimumab /metotreksat kombinasyon tedavisi gören hastaların %42,9'un da klinik remisyon (DAS28 <2,6) sağlanırken, bu oran metotreksat monoterapisi alan hastalarda %20,6 ve Adalimumab monoterapisi alan hastalarda %23,4 olmuştur. Adalimumab /metotreksat kombinasyon tedavisi, yakın dönemde tanı konulmuş orta ile şiddetli romatoid artritli olan hastalarda "düşük düzeyli hastalık hali" sağlanmasında metotreksat ve Adalimumab monoterapilerinden klinik ve istatistik olarak daha üstündür (sırasıyla p <0,001 ve p <0,001). İki monoterapi kolundaki yanıtlar benzerdir (p=0,447).

Açık etiketli uzatma çalışmasına katılan ve ilk olarak Adalimumab monoterapisi ya da Adalimumab /metotreksat kombinasyon tedavisi grubuna randomize edilmiş olan 342 hastanın 171'i 10 yıllık Adalimumab tedavisini tamamlamıştır. Bunlar arasında yer alan 109 hastanın (%63,7) 10 yıl sonunda remisyonda olduğu bildirilmiştir.

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. Adalimumab /metotreksat hastaları 6 ve 12. aylarda, tek başına metotreksat alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha az radyografik progresyon göstermişlerdir (Bkz. Tablo 9).

RA III çalışmasının açık etiketli uzatma fazında, bir grup hastada, yapısal harabiyetin progresyon hızındaki azalma 8 ve 10 yıl süreyle devam etmiştir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg Adalimumab ile tedavi edilen 207 hastadan 81'i 8. yılda radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 48'inde, 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlanan, yapısal hasarda ilerleme olmaması durumu tespit edilmiştir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg Adalimumab ile tedavi edilen 207 hastadan 79'u 10. yılda radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 40'ında, 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlanan, yapısal hasarda ilerleme olmaması durumu tespit edilmiştir.

Tablo 9: RA Çalışma III'te 12 Ay Boyunca Radyografik Ortalama Değişimler

	Plasebo/MTX ^a	Adalimumab /MTX iki haftada bir 40 mg	Plasebo/MTX-Adalimumab /MTX (%95 GA ^b)	p-değeri
Toplam 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 Adalimumab 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 10'a bakınız).

Tablo 10: RA Çalışma V'te 52. Haftada Radyografik Ortalama Değişimler

	MTX n=257 (%95 GA)	Adalimumab n=274 (%95 GA)	Adalimumab / MTX n=268 (%95 GA)	p değeri ^a	p değeri ^b	p değeri ^c
Toplam 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 Adalimumab /metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.

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

^c p değeri Adalimumab 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, Adalimumab /metotreksat kombinasyon tedavisi ile (sırasıyla %63,8 ve %61,2), metotreksat monoterapisi (sırasıyla %37,4 ve %33,5, $p < 0,001$) ve Adalimumab monoterapisine (sırasıyla %50,7, $p < 0,002$ ve %44,5, $p < 0,001$) kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.

RA V çalışması için yapılan açık etiketli uzatma çalışmasında; başlangıçta metotreksat monoterapisi, adalimumab monoterapisi ve adalimumab metotreksat kombinasyon tedavisi gruplarına randomize edilen hastaların, 10. yılda modifiye Total Sharp Skoru'nda başlangıca göre elde edilen ortalama değişiklik sırasıyla 10,8, 9,2 ve 3,9 olarak belirlenmiştir. Radyografik progresyon saptanmayan hastaların oranları ise sırasıyla %31,3, %23,7 ve %36,7 olmuştur.

Yaşam Kalitesi ve Fiziksel Fonksiyon

Başlangıçtaki dört adet yeterli ve iyi kontrollü çalışmanın hepsinde de, Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (HAQ) iş göremezlik indeksi kullanılarak sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon değerlendirilmiştir; bu değerlendirmeler III numaralı çalışmanın 52. haftası için önceden tanımlanmış bir primer sonlanım noktasıdır. Dört çalışmanın tümünde, Adalimumabın 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, Adalimumabın 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.

RA III 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.

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

Enjeksiyon yerinde ağrı

Birleştirilen çapraz geçişli RA VI ve VII çalışmaları için, Adalimumab 40 mg/0,8 mL ve Adalimumab 40 mg/0,4 mL arasında dozajdan hemen sonra enjeksiyon yeri ağrısı için istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir (ortalama VAS 3,7 cm'ye karşın 1,2 cm, 0-10 cm ölçeği, $p < 0,001$). Bu, enjeksiyon bölgesinde ağrıdaki% 84'lük medyan bir azalmayı temsil eder.

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

İki haftada bir Adalimumab 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 Adalimumab 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, Adalimumab 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 11).

Tablo 11: Plasebo Kontrollü AS I Çalışması Etkililik Yanıtları–Bulgu ve Semptomlarda

Yanıt	Plasebo N=107	HYRIMO Z 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 Adalimumab ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için

^a Ankilozan Spondilit değerlendirmeleri

^b Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)

Adalimumab 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

Radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit (nr-axSpA) hastalarında Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği, iki randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir. Nr-axSpA I çalışmasında, aktif nr-axSpA hastaları değerlendirilmiştir. Nr-axSpA II çalışması ise, Adalimumab ile açık etiketli tedavi sırasında remisyon sağlanan aktif nr-axSpA hastalarında gerçekleştirilen bir tedavi çekilme çalışmasıdır.

nr-axSpA I çalışması

nr-axSpA I çalışmasında, iki haftada bir Adalimumab 40 mg tedavisi NSAİİ'ye yeterli yanıt vermeyen, ≥ 1 NSAİİ'yi tolere edemeyen ya da NSAİİ kullanımı için kontrendikasyonu bulunan 185 aktif nr-axSpA hastasında, (Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda başlangıç ortalama hastalık aktivitesi skoru [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)] 6,4 iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu değer 6,5 idi) 12 haftalık, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

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 Adalimumab 40 mg uygulanan, 144 haftaya kadar süren, ilave bir açık etiketli dönem izlemiştir. 12. haftadaki sonuçlar, Adalimumab 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 12).

Tablo12 : Plasebo Kontrollü Aksiyal nr-axSpA I Çalışmasında Etkinlik Yanıtı

Çift-Kör 12. Haftadaki Yanıt	Plasebo N=94	HYRIM O Z 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 değışiklik

^e plasebo n=91 ve Adalimumab n=87

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

^g plasebo n=73 ve Adalimumab n=70

^h Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu

ⁱ plasebo ve Adalimumab n=84

^j plasebo n=82 ve Adalimumab OZ n=85

***, **, * Adalimumab 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 Adalimumab tedavisi ile belirti ve semptomlarda iyileşme kalıcı oldu.

İnflamasyonun inhibisyonu

Adalimumab ile tedavi edilmiş olan hastalarda sırasıyla, 156. hafta ve 104. hafta boyunca, hem hs-CRP ölçümlerinde hem de sakroiliak eklemler ve omurganın MRG (Manyetik rezonans görüntüleme) ile ölçülen inflamasyon belirtilerinde anlamlı iyileşme korunmuştur.

Yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon, HAQ-S ve SF-36 anketleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Adalimumabın, 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 korunmuştur.

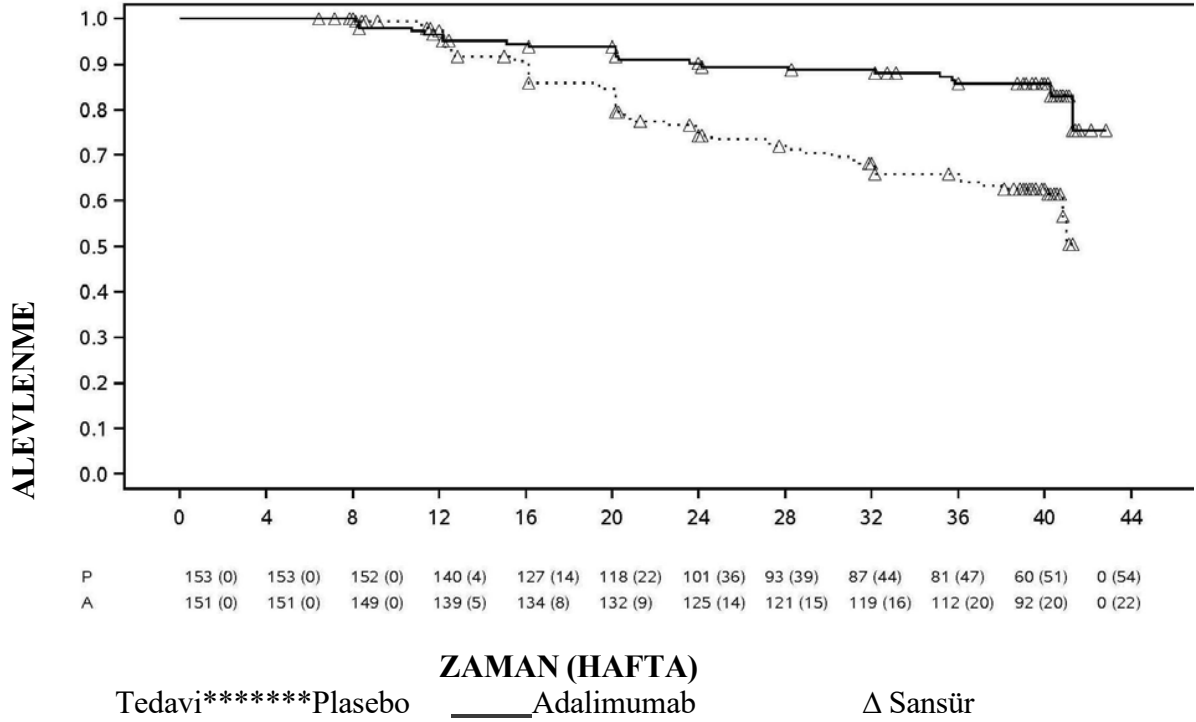
nr-axSpA II çalışması

≥ 2 NSAİİ'ye yetersiz yanıt veren ya da NSAİİ'lere intoleransı olan veya bir kontrendikasyonu olan, aktif nr-axSpA'ı bulunan 28 gün süreyle iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulanmış 673 hasta (ortalama başlangıç hastalık aktivitesi [BASDAI] 7.0 olan) Çalışma nr-axSpA II'nin açık-etiketli fazına dahil edilmiştir.

Bu hastalarda ayrıca, MRI'da veya yüksek hs-CRP'de sakroiliak eklemlerde veya omurgada inflamasyonun objektif kanıtı vardı. Açık etiketli dönem boyunca en az 12 hafta (N = 305) (16, 20, 24 ve 28. haftalarda ASDAS <1,3) sürekli remisyon elde eden hastalar daha sonra ilave 40 hafta süreyle plasebo (N = 153) veya iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisinden birine devam edecekleri bir çift-kör, plasebo-kontrollü periyoda (toplam çalışma süresi 68 hafta) randomize edilmiştir. Çift-kör çalışma periyodu süresince alevlenme görülen gönüllülere en az 12 hafta süreyle 2 haftada bir adalimumab 40 mg kurtarma tedavisine izin verilmiştir.

Primer sonlanım noktası çalışmanın 68. haftasından itibaren hastalık alevlenmesi göstermeyen hastaların oranıydı. Hastalık alevlenmesi dört hafta arayla iki ardışık ziyarette ASDAS ≥ 2,1 olarak tanımlandı. Çift-kör dönem boyunca plaseboya kıyasla adalimumab uygulanan hastaların büyük bir bölümünde hastalık alevlenmemiştir (% 70,4'e karşı % 47,1, p < 0.001) (Şekil 1).

Şekil 1: nr-axSpA II çalışmasında hastalık alevlenmesine kadar geçen süreyi özetleyen Kaplan-Meier eğrileri



Not: P = Plasebo (Risk altındaki sayı (alevlenmiş)); A = Adalimumab (Risk altındaki sayı (alevlenmiş)).

Tedavinin geri çekilmesi için ayrılan grupta hastalık alevlenen 68 hastadan 65'i adalimumab ile 12 haftalık kurtarma tedavisini tamamladı, bunlardan 37'si (% 56.9) açık-etiketli tedaviye yeniden başladıktan 12 hafta sonra yeniden remisyona girdi (ASDAS <1.3).

68. haftaya kadar, sürekli adalimumab tedavisi alan hastalar, çalışmanın çift-kör periyodu sırasında tedavinin geri çekilmesi için ayrılan hastalara kıyasla aktif nr-axSpA belirti ve semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla iyileşme gösterdi (tablo 15).

Tablo 13: Plasebo Kontrollü Nr-axSpA II Çalışmasında Etkililik Yanıtları

68.haftada çift-kör yanıtları	plasebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	%47,1	%70,4 ***
ASAS ^{a,b} 40	%45,8	65,8 %***
ASAS ^a kısmi remisyon	%26,8	%42,1 **
ASDAS ^c inaktif hastalık	%33,3	%57,2 ***
Kısmi alevlenme ^d	%64,1	%40,8 ***

^a Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Topluluğu'nun değerlendirmesi

^b başlangıç, hastaların aktif hastalığı bulunması durumunda açık etiketli başlangıçtır

^c Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

^d kısmi alevlenme, ardışık 2 ziyarette ASDAS ≥ 1.3 ancak <2.1 olarak tanımlanır.

***, ** adalimumab ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için sırasıyla p <0.001 ve

<0.01'de istatistiksel olarak anlamlı.

Psöriyatik Artrit

İki haftada bir 40 mg şeklinde uygulanan Adalimumab, 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 Adalimumab uygulanmıştır.

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

Tablo 14 : Plasebo Kontrollü Psöriyatik Artrit Çalışmalarında ACR Yanıtları(Hastaların Yüzdesi)

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

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

* p<0,05, Adalimumab 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 Adalimumab veya plasebo uygulanırken, başlangıçta ve 24. haftada, ayrıca çalışmanın açık etiketli döneminde, bütün hastalara Adalimumab 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.

Adalimumab tedavisinin periferik eklemler 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 $0,0 \pm 1,9$ Adalimumab grubunda (48. haftada) olmuştur ($p < 0,001$).

Adalimumab 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.

Adalimumab 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 sürdürülmüştür.

Psöriyazis

Adalimumabın 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. Adalimumabın 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 Adalimumab dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 40 mg Adalimumab 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 Adalimumab 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 Adalimumab 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 Adalimumabın 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 Adalimumab 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 Adalimumab 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 15 ve 16).

Tablo 15: Ps Çalışması I (REVEAL)-16. Haftada Etkililik Sonuçları

	Plasebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg iki haftada bir N=814 n (%)
≥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 Adalimumab		

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

	Plasebo N=530 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 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 Adalimumab			
^b p<0.001 Metotreksat karşısında Adalimumab			
^c p<0.01 Plasebo karşısında Adalimumab			
^d p<0.05 Metotreksat karşısında Adalimumab			

Psöriyazis Çalışması I’de, PASI 75 yanıtına ulaşan ve 33. haftada plasebo almak üzere yeniden randomize edilen hastaların %28’ine kıyasla Adalimumaba 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 Adalimumab tedavisi almış ve açık etiketli uzatma çalışmasında Adalimumab 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 olmuştur.

Toplam 347 stabil yanıt veren hasta, tedaviyi durdurma ve tekrar tedavi değerlendirmesine

katılmıştır. Tedaviyi durdurma periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içinde geri dönmüş, medyan nöks (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 nöks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde 16 haftalık tekrar tedaviden sonra PGA yanıtı “temiz” veya “minimal” idi (tedaviyi durdurma döneminde nöks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1[123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi durdurma döneminden önce gözlenenle benzer bir güvenilirlik profili kaydedilmiştir.

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 mental skorlarındaki iyileşmeler plasebo düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlıdır.

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 III çalışmasında (REACH) orta ila şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi ve el ve/veya ayak psöriyazisi bulunan 72 hastada Adalimumabın etkililiği ve güvenliliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Hastalar başlangıç dozu olarak 80 mg ve bunu takiben iki haftada bir 40 mg Adalimumab (ilk dozdan 1 hafta sonra başlayacak şekilde) ya da 16 hafta boyunca plasebo almışlardır. 16. haftada, plasebo alan hastalara kıyasla Adalimumab 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]).

Psöriyazis IV çalışmasında, orta ila şiddetli tırnak psöriyazis hastalığı olan 217 erişkin hastada Adalimumabın plaseboya karşı etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar, ya 80 mg Adalimumab başlangıç dozunun ardından iki haftada bir 40 mg Adalimumab (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) ya da 26 hafta boyunca plasebo ve bunu takiben ilave 26 hafta boyunca açık etiketli Adalimumab tedavisi almıştır. Tırnak psöriyazis hastalığına ilişkin değerlendirmeler arasında Modifiye Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) yer almaktadır (bkz. Tablo 15). Adalimumab, deri tutulumu derecesi farklı olan (BSA \geq %10 [hastaların %60’ı] ve BSA $<$ %10 ve \geq %5 [hastaların %40’ı]) tırnak psöriyazisli hastalarda tedavi yararı göstermiştir.

Tablo 17. Psöriyazis IV Çalışmasında 16, 26 ve 52. Haftalardaki Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	16. Hafta Plasebo- Kontrollü		26. Hafta Plasebo- Kontrollü		52. Hafta Açık- Etiketli
	Plasebo o N = 108	Adalimumab iki haftada bir 40 mg N=109	Plasebo o N = 108	Adalimumab iki haftada bir 40 mg N=10	Adalimumab iki haftada bir 40 mg N=80

				9	
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26 ^a	3,4	46,6 ^a	65
PGA-F temiz/minimal ve ≥ 2-derece iyileşme	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Toplam parma k tırnağında yüzdesel değişim NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p< 0,001 plaseboya karşı Adalimumab					

Adalimumab ile tedavi edilen hastalar, 26. haftada DLQI'de plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzelme göstermiştir.

Hidradenitis suppurativa

Adalimumabın güvenilirlik 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 yada III evresinde olduğu belirlenmiştir.

HS-I çalışmasında (PIONEER I), 307 hasta iki tedavi döneminde değerlendirilmiştir. A döneminde hastalara plasebo ya da Adalimumab (0. Haftada 160 mg, 2. Haftada 80 mg başlangıç dozu ve 4. Haftadan itibaren 11. Haftaya kadar haftada bir kez 40 mg) uygulanmıştır. Araştırmasında eşzamanlı antibiyotik kullanımına izin verilmemiştir. On iki haftalık tedaviden sonra Dönem A'da Adalimumab kullanan hastalar, Dönem B'de tekrar 3 tedavi grubundan (haftada bir kez Adalimumab 40 mg, iki haftada bir Adalimumab 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 Adalimumab 40 mg uygulanan gruba ayrılmıştır.

HS-II çalışmasında (PIONEER II), 326 hasta 2 tedavi döneminde değerlendirilmiştir. Dönem A'da hastalara plasebo ya da Adalimumab (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 Adalimumab kullanan hastalar, Dönem B'de tekrar 3 tedavi grubundan (haftada bir kez Adalimumab 40 mg, iki haftada bir Adalimumab 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 Adalimumab 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

İnflamatuvar lezyonlardaki azalma ile ve apse ve akıntılı fistüllerdeki kötüleşmenin önlenmesi, Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıtı (HiSCR; apse ve akıntılı fistül sayısında başlangıca göre artış olmaksızın, toplam apse ve inflamatuvar nodül sayısında %50 azalma) kullanılarak değerlendirilmiştir. HS ile ilişkili deri ağrısındaki azalma, çalışmaya dahil edilen 11 puanlık bir ölçü üzerinden başlangıç skoru 3 ya da daha yüksek olan hastalarda Sayısal Derecelendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. 12 haftada, Adalimumab ile tedavi edilen grupta HiSCR elde edilen hasta oranının plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. HS II çalışmasında, 12. haftada hastaların anlamlı ölçüde daha büyük bir bölümünde HS ile ilişkili deri ağrısında klinik açıdan önemli bir azalma ortaya çıkmıştır (bkz. Tablo 18). Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin ilk 12 haftasında hastalığın alevlenme riski anlamlı ölçüde azalmıştır.

Tablo 18: 12. Haftalardaki Etkililik Sonuçları – HS I ve II Çalışmaları

	HS Çalışması I		HS Çalışması II	
	Plasebo	Haftada bir kez Adalimumab 40 mg	Plasebo	Haftada bir kez Adalimumab 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 Adalimumab				
^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 Adalimumab 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 Adalimumab grubuna kıyasla yaklaşık iki kat yüksek olduğu belirlenmiştir.

12 haftada Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi (DLQI; HS I ve II çalışması) ile ölçülen deriye spesifik sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, Tedaviden Memnuniyet Anketi (TSQM; HS I ve HS II çalışmaları) ile ölçülen hastanın ilaç tedavisinden genel memnuniyeti ve SF-36 fiziksel bileşen özet skoru (HS I çalışması) ile ölçülen fiziksel sağlıkta başlangıca göre elde edilen düzelmelerin plaseboya kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir.

12 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg Adalimumab kullanan ve 12. haftada Adalimumaba kısmi yanıt veren hastalarda haftada bir kez Adalimumab kullanmaya

devam edildiğinde 36. haftadaki HiSCR derecesinin, 12. haftada doz uygulama sıklığı iki haftada bire düşürülen ya da tedaviyi bırakmış olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Bkz. Tablo 16).

Tablo 19 : Haftada Bir Kez Adalimumab 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 Adalimumab 40 mg	Haftada bir kez Adalimumab 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 Adalimumab 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.

12 haftada en azından kısmi yanıt veren ve sürekli olarak haftada bir kez Adalimumab tedavisi kullanan hastalarda, 48. haftadaki HiSCR oranı %68,3 ve 96. haftada bu oran %65,1 olarak saptanmıştır. 96 hafta boyunca uzun süreli 40 mg Adalimumab ile tedavi esnasında yeni bir güvenlilik bulgusu tespit edilmemiştir.

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

Crohn Hastalığı

Adalimumabın dozlarının güvenliliği ve etkililiği, 1500'ü aşkın orta ila şiddetli derecede aktif Crohn hastasında (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ≥ 220 ve ≤ 450) randomize, çift-43 kör, plasebo kontrollü-çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarda eş zamanlı kullanımına izin verilmiş 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 Adalimumab, 0.haftada ve 2. haftada 40 mg Adalimumab, 0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg Adalimumab. CD Çalışması II'de infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya tolere edemeyen 325 hasta, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg Adalimumab 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 Adalimumab ve 2.

haftada 40 mg Adalimumab almışlardır. Hastalar daha sonra 4. haftada iki haftada bir 40 mg Adalimumab veya plaseboya randomize edilmişlerdir, toplam çalışma süresi 56 haftadır. 4. haftada klinik yanıt veren hastalar (CDAI \geq 70 kadar düşüş) katmanlara ayrılmış ve 4. haftada klinik yanıt vermeyenlerden ayrı olarak analiz edilmişlerdir. Sekizinci haftadan sonra kortikosteroidin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

CD I ve CD II çalışmasındaki remisyon indüksiyonu ve yanıt oranları Tablo 20’da sunulmaktadır.

Tablo 20: Klinik Remisyon İndüksiyonu ve Yanıt (Hastaların Yüzdesi)

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

Bütün p-değerleri Adalimumab ve plasebonun eşlenik karşılaştırmalarıdır

* p<0,001

** p<0,01

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

CD III çalışmasında, 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 hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 21’de sunulmaktadır.

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

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

Tablo 21 : Remisyonun İdamesi ve Yanıtlar(Hastaların Yüzdesi)

	Plasebo	40 mg Adalimumab	40 mg Adalimumab
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 kortikosteroid kullanılmayan hastalarda remisyon	gün ^a	%5 (3/66)	%29 (17/58)*	%20 (15/74)**
--	------------------	--------------	--------------	------------------

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

** p < 0,02 Adalimumab ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için

^a Başlangıçta kortikosteroid kullananlar

4. haftada yanıt vermeyen hastalar arasından, Adalimumab 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 remisyonunda kalmaya devam etmiştir. Klinik yanıt (CR-100) sırasıyla 102 ve 233 hastada devam ettirilmiştir.

Yaşam Kalitesi

CD Çalışması I ve CD Çalışması II'de plaseboyla karşılaştırıldığında, Adalimumab 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 Adalimumab 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 Adalimumab, 2. haftada 80 mg Adalimumab a da 0. haftada 80 mg Adalimumab, 2. haftada 40 mg Adalimumab olacak 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 Adalimumab almış, 246 hasta ise plasebo almıştır. Klinik sonuçlar 8. haftadaki remisyon indüksiyonu ve 52. haftadaki remisyon idamesi yönünden değerlendirilmiştir.

160/80 mg Adalimumab 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 remisyonunda olan Adalimumab tedavisi alanlardan 21/41 (%51) olgu 52. haftada remisyonudadır.

Genel UC-II çalışma popülasyonundan elde edilen sonuçlar Tablo 22'de gösterilmektedir.

Tablo 22 : UC-II Çalışmasında Yanıt, Remisyon ve Mukozal İyileşme (Hastaların Yüzdesi)

	Plasebo	İki haftada bir Adalimumab 40 mg
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 Adalimumab ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için

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

a Başlangıçta kortikosteroid kullananlar

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

Hastaların yaklaşık %40'ı İnfliksımab 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 remisyonla 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 remisyonla 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.

Üveit

Adalimumabın 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 Adalimumab veya plasebo almıştır. Tek bir biyolojik olmayan immünoşüpresanın 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.

UV I ve UV II çalışmalarını tamamlayan hastalar, süresi başlangıçta 78 hafta olarak planlanan, kontrolsüz, uzun süreli bir uzatma çalışmasına kaydolmaya uygun bulunmuştur. Hastaların adalimumaba erişimleri olana kadar, 78. haftadan sonra çalışma medikasyonuna devam etmelerine izin verilmiştir.

Klinik Yanıt

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar Adalimumab ile tedavi uygulanan hastalarda plasebo alan hastalardakine kıyasla tedavi başarısızlığı riskinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ortaya koymuştur (Bkz. Tablo 17). Her iki çalışma da Adalimumabın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etki ortaya çıkardığını göstermiştir (Bkz. Şekil 2).

Tablo 23: UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

Analiz Edilen Tedavi	N	Başarısızlık N (%)	Başarısızlığı a Kadar Geçen	HR ^a	HR ^a 'ye ilişkin %95 CI	P Değeri ^b
----------------------	---	--------------------	-----------------------------	-----------------	------------------------------------	-----------------------

Medyan Süre (ay)

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

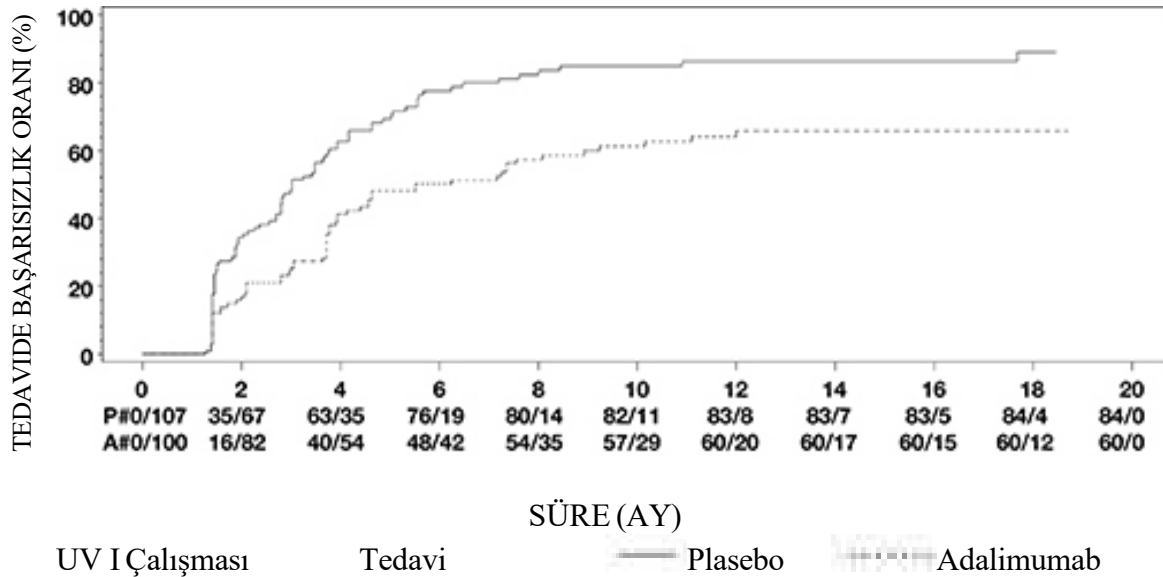
Geçen Süre
Primer analiz (ITT)

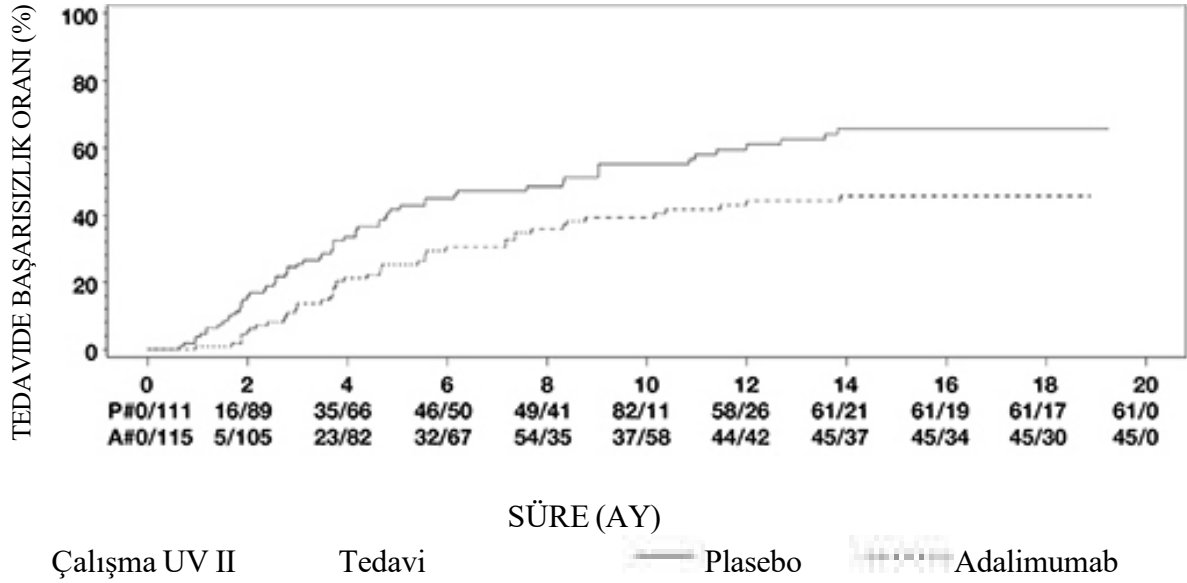
Plasebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

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 dahiledilmemiştir.

- a Tedavinin bir faktör olduğu orantılı tehlikeler regresyonunda plasebo karşısında adalimumabın HR değeri.
b Log rank testinden 2 yanlı Pdeğeri.
c NE = hesaplanabilir değildir. Risk altındaki hastaların yarısından azında bir olay meydana gelmiştir.

Şekil 2: 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# = Adalimumab (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.

UV I ve UV II çalışmalarının kontrolsüz uzun süreli uzatmasına dahil edilen 424 hastadan 60'ı uygun görülmemiştir (örn., katarakt ameliyatı veya vitrektomi nedeniyle, sapmalar nedeniyle veya diyabetik retinopatiye bağlı sekonder komplikasyonlar nedeniyle) ve primer etkililik analizinden çıkarılmıştır. Kalan 364 hastadan, 269 hasta (%74) açık etiketli adalimumab tedavisini 78 hafta boyunca almışlardır. Gözlemlenen veri yaklaşımına göre, eşzamanlı olarak günde $\leq 7,5$ mg steroid alan 216 (%80,3) hasta sakindi (aktif inflamatuvar lezyon bulunmamaktadır, AC hücre derecesi $\leq 0,5+$, VH derece $\leq 0,5+$) kalmıştır ve 178 (%66,2) hasta steroid almadan hastalık sakin kalmıştır. BCVA, 78. haftada gözlerin %88,6'sı iyileştirilmiştir veya korunmuştur (< 5 harf bozulması). 78. haftadan sonraki veriler bu sonuçlarla genel olarak tutarlıdır, ancak bu sürenin sonunda kayıtlı hasta sayısı azalmıştır. Genel olarak, hastalar arasında adalimumab tedavisini bırakanların %18'i advers olaylardan ve %8'i yetersiz yanıtından dolayı çalışmayı bırakmıştır.

Yaşam Kalitesi

Görüşle ilişkili işlev konusunda hasta tarafından bildirilen sonuçlar her iki klinik çalışmada NEI VFQ-25 kullanılarak değerlendirilmiştir. Adalimumab, 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. Görmeyle ilişkili etkilerin UV I Çalışmasında renk görüşü, UV II Çalışmasında ise renk görüşü, periferik görüş ve yakın görüş için sayısal açıdan Adalimumab lehine olmadığı görülmüştür.

İmmünojenite

Anti-adalimumab antikorlarının oluşumu adalimumabın klirensinde artış, etkililiğinde ise

azalma ile ilişkilidir. Anti-adalimumab antikoru varlığıyla advers olaylar arasında görünür bir bağıntı bulunmamaktadır.

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

4-17 yaş arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarında, adalimumab ile tedavi edilen hastaların %15,8'inde (27/171) anti-adalimumab antikoru saptanmıştır. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastalarda insidans %25,6 (22/86) iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda %5,9 (5/85) olmuştur. 2-4 yaşları arasında ya da 4 yaş ve üzeri olan, 15 kg'ın altındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrite sahip hastaların %7'sinde (1/15) anti-adalimumab antikoru belirlenmiştir ve bir hasta eş zamanlı metotreksat almıştır.

Adalimumab ile tedavi edilen entezit ile ilişkili artrit hastalarında, anti-adalimumab antikoru hastaların %10,9'unda (5/46) tespit edilmiştir. Eş zamanlı metotreksat verilmeyen hastaların insidansı adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarla karşılaştırıldığında % 13,6 (3/22)'ya karşı % 8,3 (2/24) olmuştur.

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

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

Non-radyografik aksiyal spondiloartrit hastalarında, anti-adalimumab antikoru, adalimumab ile devamlı olarak tedavi edilmiş olan 152 hastadan 8'inde (%5,3) saptanmıştır.

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

Psöriyazisli erişkin hastalarda anti-adalimumab antikoru, adalimumab monoterapisi 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 erişkin hastalarda tekrar tedavi çalışması sonrası anti-adalimumab antikoru oranı (11/482 hasta, %2,3), çekilme çalışması öncesi gözlemlenen oran ile (11/590 hasta, %1,9) benzer olmuştur.

Pediyatrik psöriyazisi olan hastalarda, 0,8 mg/kg adalimumab monoterapisi ile tedavi edilen

5/38 hastada (%13) anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

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

Adalimumab alan orta ila şiddetli derecede aktif pediatrik Crohn hastalarında anti-adalimumab antikoru gelişme oranı %3,3 olmuştur.

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

Adalimumab alan orta ila şiddetli derecede aktif pediatrik ülseratif kolitli hastalarda, anti-adalimumab antikoru gelişme oranı %3 olmuştur.

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

Pediyatrik popülasyon

Jüvenil idiyopatik artrit (JIA)

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (JIA)

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

pJIA I

Adalimumabın güvenilirliği ve etkililiği poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit olan 171 çocukta (4-17 yaş) çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Açık etiketli giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya edilmeyen (hiç MTX kullanmayan veya çalışmadan en az 2 hafta önce MTX tedavisi sonlandırılmış hastalar) olmak üzere iki gruba alınmışlardır. Hastalarda stabil NSAİİ ve/veya prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kullanımına devam edilmiştir. OL LI fazında, tüm hastalara 16 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m²'den maksimum 40 mg'a kadar Adalimumab uygulanmıştır. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, medyan (ortanca) ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 24'de sunulmaktadır.

Tablo 24. 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 edilmeye uygun bulunmuş ve bu hastalara ya maksimum 40 mg'a kadar Adalimumab 24 mg/m² verilmiş ya 51 da bu hastalar ilave 32 hafta boyunca veya hastalık alevlenene kadar iki haftada bir plasebo almıştır. Hastalık alevlenme kriterleri, 6 Pediyatrik ACR temel kriterinden ≥ 3 'ünde başlangıca göre $\geq 30\%$ 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 25. JIA Çalışmasında Ped ACR 30 Yanıtları

Kol	MTX		MTX verilmeyen	
Faz				
OL-LI 16. hafta				
Ped ACR 30 yanıtı (n/N)	%94,1 (80/85)		%74,4 (64/86)	
Etkililik sonuçları				
Çift kör 32. hafta	Adalimumab / MTX (N = 38)	Plasebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (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 Adalimumab alan hastalarda OLE fazında Pediyatrik ACR 30/50/70/90 yanıtları 6 yıla varan bir süre boyunca sürdürülmüştür. Başlangıçta yaş grubu 4-12 olan 11 hasta ile başlangıçta yaş grubu 13-17 olan 8 hasta olmak üzere toplamda 19 hasta tedaviye 6 yıl veya daha uzun süre boyunca devam etmiştir.

Yanıtların genel olarak iyi olduğu ve tek başına Adalimumab tedavisine kıyasla ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda daha az sayıda antikor geliştiği saptanmıştır. Bu sonuçlara bakarak Adalimumabın, metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılması ve metotreksat kullanımının uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

pJIA II

Adalimumabın güvenilirlik ve etkililiği, orta ila şiddetli derecede aktif poliartiküler JIA olan 32 çocukta (2 ila 4 yaş ya da 4 yaş ve üzeri ve vücut ağırlığı < 15 kg) yapılan açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara en az 24 hafta boyunca subkütan

enjeksiyon yoluyla tek doz olarak iki haftada bir maksimum 20 mg'a kadar olmak üzere 24 mg/mg² vücut yüzey alanı dozunda Adalimumab uygulanmıştır. Çalışma sırasında hastaların çoğu eşzamanlı MTX kullanmış, daha az sayıda ise kortikosteroid ya da NSAİİ kullanımını bildirilmiştir.

12. ve 24. haftalarda, gözlemlenen veri yaklaşımı kullanılarak elde edilen, Pediatrik ACR 30 yanıtları sırasıyla %93,5 ve %90 olarak saptanmıştır. 12. ve 24. haftalarda Pediatrik ACR50/70/90 yanıt veren hasta oranları ise sırasıyla %90,3/%61,3/%38,7 ve %83,3/%73,3/%36,7 olarak belirlenmiştir. 24. haftada yanıt veren (Pediatrik ACR 30) hastalar (n=27/30) arasında, bu dönem boyunca Adalimumab uygulanan hastalarda Pediatrik ACR 30 yanıtları OLE fazında 60 haftaya varan bir süre boyunca sürdürülmüştür. Toplam olarak 20 hastada tedaviye 60 hafta ya da daha uzun bir süre devam edilmiştir.

Entezit ile ilişkili artrit

Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği, çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışmada entezit ile ilişkili artritli olan 46 pediatrik hastada (6 ila 17 yaş arası) değerlendirilmiştir. Hastalar, 12 hafta boyunca iki haftada bir en fazla 40 mg'a kadar 24 mg/m² vücut yüzey alanında Adalimumab veya plasebo olacak şekilde randomize edilmiştir. Çift-kör periyodunu takiben açık etiketli periyotta hastalar ilave 192 hafta boyunca her iki haftada bir 24 mg/m² vücut yüzey alanında Adalimumabı en fazla 40 mg'a kadar subkütan olarak almaya devam etmişlerdir. Primer sonlanım noktası, artritli aktif eklem sayısında (deformasyona veya ağrı ve/veya hassasiyeti olan eklemlerde hareket kaybına bağlı olmayan şişme), başlangıca göre 12. haftadaki değişimdir. Plasebo grubundaki hastalarda ortalama -%11,6 (medyan yüzde değişim -%50) olan bu azalma Adalimumab grubundaki hastalarda ortalama -%62,6'dır (medyan yüzde değişim -%88,9). 156 hafta boyunca OL döneminde, çalışmaya devam eden Adalimumab grubundaki 31 hastanın 26'sında (%84) aktif artritli eklem sayısındaki düzelme korunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen hastaların çoğunluğu entezitli bölge sayısı, hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı, Pediatrik ACR 50 yanıtı ve Pediatrik ACR 70 yanıtı gibi sekonder sonlanım noktalarında klinik iyileşme göstermiştir.

Pediatrik plak psöriyazis

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

Hastalar iki haftada bir Adalimumab 0,8mg/kg (40 mg'ye kadar), iki haftada bir 0,4 mg/kg (20 mg'ye kadar) ya da haftalık metotreksat 0,1- 0,4 mg/kg (25 mg'ye kadar) almıştır. 16. haftada 0,8 mg/kg Adalimumaba randomize edilen hastalar, iki haftada bir 0,4 mg/kg yada metotreksata randomize edilen hastalara göre daha fazla pozitif etkililik yanıtı (PASI 75 gibi) göstermişlerdir.

Tablo 26. 16. Haftada Pediyatrik Plak Psöriyazis Etkililik Sonuçları

	MTX ^a N=37	İki haftada bir Adalimumab 0.8mg/kg N=38
PASI 75 ^b	12 (%32,4)	22 (%57,9)
PGA: Temiz/minimalc	15 (%40,5)	23 (%60,5)

^a MTX = metotreksat

^b P=0,027, MTX'e karşı Adalimumab 0,8 mg/kg

^c P=0,083, MTX'e karşı Adalimumab 0,8 mg/kg

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

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

Adolesan hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS) hastası olan adolesanlarda çalışma yapılmamıştır. Adolesan hastalardaki HS tedavisi için adalimumab etkililiği erişkin HS hastalarında gösterilen etkililik ve maruziyet-yanıt ilişkisine ve hastalığın seyrinin, patofizyolojisinin ve ilaç etkililiğinin, erişkinlerdekiyle aynı maruziyet düzeylerinde büyük ölçüde benzer olmasına bağlı olarak öngörülmüştür. Adolesan HS popülasyonunda önerilen adalimumab dozunun güvenliliği, erişkinlerde ve benzer veya daha sık dozdaki pediyatrik hastalarda adalimumabın çapraz endikasyon güvenlilik profiline dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik Crohn hastalığı

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

Tüm hastalara, başlangıç vücut ağırlıklarına dayanarak belirlenen bir dozda açık etiketli Adalimumab indüksiyon tedavisi uygulanmıştır: ≥ 40 kg olan hastalar için 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg, < 40 kg olan hastalar için sırasıyla 80 mg ve 40 mg'dır.

Hastalar 4. haftada, Tablo 27'de gösterildiği gibi, o andaki vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında Düşük Doz ya da Standart Doz idame rejimlerine randomize edilmiştir. Tablo 27. İdame Rejimi

Tablo 27. İdame Rejimi

Hasta Ağırlığı	Düşük Doz	Standart Doz
< 40 kg	İki haftada bir 10 mg	İki haftada bir 20 mg
≥ 40 kg	İki haftada bir 20 mg	İki haftada bir 40 mg

Etkililik sonuçları

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

Klinik remisyon ve klinik yanıt (PCDAI skorunun başlangıca göre en az 15 puan düşmesi olarak tanımlanmıştır) oranları Tablo 28’de sunulmuştur. Kortikosteroidler ya da immünomodülatörlerin tedavi kesilme oranları, Tablo 29’da sunulmaktadır.

Tablo 28. Pediyatrik CD Çalışması PCDAI Klinik Remisyon ve Yanıt

	Standart Doz İki haftada bir 40/20 mg N = 93	Düşük Doz İki haftada bir 20/10 mg N = 95	P değeri*
26. hafta			
Klinik remisyon	%38,7	%28,4	0,075
Klinik yanıt	%59,1	%48,4	0,073
52. hafta			
Klinik remisyon	%33,3	%23,2	0,1
Klinik yanıt	%41,9	%28,4	0,038

* Standart dozun p değerine karşı düşük dozun p değeri karşılaştırması

Tablo 29. Pediyatrik CD Çalışması Kortikosteroidlerin ve İmmünomodülatörlerin Kesilmesi ve Fistula Remisyonu

	Standart Doz İki haftada bir 40/20 mg N= 33	Düşük Doz İki haftada bir 20/10 mg N=38	P değeri ¹
Kesilen kortikosteroidler			
26. hafta	%84,8	%65,8	0,066
52. hafta	%69,7	%60,5	0,42
İmmünomodülatörler in Kesilmesi²	N=60	N=57	
52. hafta	%30	%29,8	0,983
Fistula remisyonu³	N=15	N=21	
26. hafta	%46,7	%38,1	0,608
52. hafta	%40	%23,8	0,303

¹ Standart dozun p değerine karşı düşük dozun p değeri karşılaştırması.

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

³ Başlangıçtan sonra arka arkaya gerçekleştirilen en az 2 vizitte, başlangıçta akıntılı olan tüm fistüllerin kapanması şeklinde tanımlanmaktadır .

Her iki tedavi grubu için, başlangıçtan 26. ve 52. haftaya kadar Vücut Kütle İndeksi ve büyüme hızında istatistiksel olarak anlamlı artışlar (düzelmeler) gözlemlenmiştir. Her iki tedavi grubunda, yaşam kalitesi parametreleri (IMPACT III dahil) için başlangıca göre istatistiksel ve klinik olarak anlamlı düzelmeler de elde edilmiştir.

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

Pediyatrik ülseratif kolit

Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği, orta ila şiddetli ülseratif koliti olan (merkezi olarak okunan endoskopiyle doğrulanan şekilde, 6-12 arasında Mayo skoru ile birlikte endoskopi alt skorun 2-3 arasında olması) ve konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya 55 konvansiyonel tedaviye intoleransı olan 5 ila 17 yaşındaki 93 pediyatrik hastada yürütülen çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaklaşık %16'sı bir önceki anti-TNF tedavisinde başarısız olmuştur. Çalışmaya kayıt sırasında kortikosteroid alan hastaların 4. haftadan sonra kortikosteroid tedavilerini kademeli olarak azaltmalarına izin verilmiştir.

Çalışmanın indüksiyon döneminde 77 hasta, indüksiyon dozları ile 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) veya 0. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg), 1. haftada plasebo ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab ile çift kör tedavi almak üzere 3:2 oranında randomize edilmiştir. Her iki grup 4. haftada ve 6. haftada 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) almıştır. Çalışma tasarımında yapılan bir değişikliğin ardından, indüksiyon dönemine kaydedilen diğer 16 hasta, 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) indüksiyon dozu Adalimumab ile açık etiketli tedavi koluna alınmıştır.

8. haftada, Kısmi Mayo Skoru'na (KMS; KMS'de ≥ 2 puanlık azalma ve başlangıca göre \geq %30 azalma olarak tanımlanır) göre klinik yanıt gösteren 62 hasta, her hafta 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) dozunda veya iki haftada bir 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab dozu ile çift kör idame tedavisi almak üzere eşit şekilde randomize edilmiştir. Çalışma tasarımında yapılan değişiklikten önce, KMS'ye göre klinik yanıt gösteren 12 ek hasta, plasebo almak üzere randomize edilmiş, ancak doğrulayıcı etkililik analizine dahil edilmemiştir.

Hastalık alevlenmesi, en az 3 puanlık (8. haftada KMS 0 ila 2 olan hastalar için), en az 2 puanlık (8. haftada KMS 3 ila 4 olan hastalar için) veya en az 1 puanlık (8. haftada KMS 5 ila 6 olan hastalar için) KMS artışı olarak tanımlanmıştır.

12. haftada veya sonrasında hastalık alevlenmesi kriterlerini karşılayan hastalar, yeniden 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) ya da 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) indüksiyon dozu almak üzere randomize edilmiştir ve sonrasında ilgili idame dozu rejimini almaya devam etmiştir.

Etkililik sonuçları

Çalışmanın ortak primer sonuç noktaları, 8. haftada KMS'ye göre klinik remisyona (KMS ≤ 2 ve > 1 alt skor bulunmaması olarak tanımlanır) ve 8. haftada KMS'ye göre klinik yanıt elde eden hastalarda 52. haftada TMS'ye (Tam Mayo Skoru) göre klinik remisyondur (Mayo Skoru ≤ 2 ve > 1 alt skor bulunmaması olarak tanımlanır).

Her bir çift kör Adalimumab indüksiyon grubu hastalar için 8. haftada KMS'ye göre klinik remisyon oranları Tablo 30'da sunulmaktadır.

Tablo 30: 8. Haftada KMS'ye Göre Klinik Remisyon

	Adalimumab^a 0. haftada maksimum 160 mg / 1. haftada plasebo	Adalimumab^{b,c} 0. haftada ve 1. haftada maksimum 160 mg
	N=30	N=47
Klinik remisyon	13/30 (%43,3)	28/47 (%59,6)

^a 0. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) Adalimumab, 1. haftada plasebo ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab
^b 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab
^c 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) Adalimumab açık etiketli indüksiyon dozu ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab dahil değildir
Not 1: Her iki indüksiyon grubu 4. ve 6. haftada 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab almıştır
Not 2: 8. haftada değerleri eksik olan hastaların sonlanım noktasını karşılamadığı kabul edilmiştir.

52. haftada; iki haftada bir veya haftada bir çift kör maksimum 40 mg (0,6 mg/kg) Adalimumab idame dozu alan hastalarda 8. haftada yanıt verenlerde TMS'ye göre klinik remisyon, 8. haftada yanıt verenlerde TMS'ye göre klinik yanıt (Mayo Skoru'nda ≥ 3 puanlık azalma ve başlangıca göre $\geq \%30$ azalma olarak tanımlanır), 8. haftada yanıt verenlerde mukozal iyileşme (Mayo endoskopi altskoru ≤ 1 olarak tanımlanır), 8. haftada remisyona girenlerde TMS'ye göre klinik remisyon ve 8. haftada yanıt verenlerde TMS'ye göre kortikosteroidsiz remisyon oranları değerlendirilmiştir (Tablo 31).

Tablo 31: 52. Haftada Etkilik Sonuçları

	Adalimumab^a İki haftada bir maksimum 40 mg	Adalimumab^b Her haftada maksimum 40 mg
	N=31	N=31
8. haftada KMS'ye göre yanıt verenlerde klinik remisyon	9/31 (%29)	14/31 (%45,2)
8. haftada KMS'ye göre yanıt verenlerde klinik yanıt	19/31 (%61,3)	21/31 (%67,7)
8. haftada KMS'ye göre yanıt verenlerde mukozal iyileşme	12/31 (%38,7)	16/31 (%51,6)
8. haftada KMS'ye göre remisyon sağlayanlarda klinik remisyon	9/21 (%42,9)	10/22 (%45,5)
8. haftada KMS'ye göre yanıt verenlerde kortikosteroidsiz remisyon	4/13 (%30,8)	5/16 (%31,3)

^a İki haftada bir 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab

^b Haftalık 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab

^c Başlangıçta eş zamanlı kortikosteroidler alan hastalarda

Not: 52. haftada eksik değerleri olan veya yeniden indüksiyon ya da idame tedavisi almak üzere randomize edilen hastalar, 52. hafta sonlanım noktaları için yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir

Tespit amaçlı ek etkililik sonlanım noktaları arasında Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi'ne (PÜKAİ) göre klinik yanıt (başlangıca göre PÜKAİ'de ≥ 20 puanlık azalma olarak tanımlanır) ve 8. haftada ve 52. haftada PÜKAİ'ye göre klinik remisyona (PÜKAİ < 10 olarak tanımlanır) yer almıştır (Tablo 32).

Tablo 32: PÜKAİ'ye Göre Tespit Amaçlı Sonlanım Noktaları Sonuçları

	8. Hafta	
	Adalimumab ^a 0. haftada maksimum 160 mg / 1. haftada plasebo N=30	Adalimumab ^{b,c} 0. haftada ve 1. haftada maksimum 160 mg N=47
PÜKAİ'ye göre klinik remisyona	10/30 (%33,3)	22/47 (%46,8)
PÜKAİ'ye göre klinik yanıt	15/30 (%50)	32/47 (%68,1)
	52. Hafta	
	Adalimumab ^d İki haftada bir maksimum 40 mg N=31	Adalimumab ^e Haftalık maksimum 40 mg N=31
8. haftada KMS'ye göre yanıt verenlerde PÜKAİ'ye göre klinik remisyona	14/31 (%45,2)	18/31 (%58,1)
8. haftada KMS'ye göre yanıt verenlerde PÜKAİ'ye göre klinik yanıt	18/31 (%58,1)	16/31 (%51,6)

^a 0. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) Adalimumab, 1. haftada plasebo ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab

^b 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab

^c 0. haftada ve 1. haftada 2,4 mg/kg (maksimum 160 mg) Adalimumab açık etiketli indüksiyon dozu ve 2. haftada 1,2 mg/kg (maksimum 80 mg) Adalimumab dozu dahil değildir

^d İki haftada bir 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab

^e Haftalık 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab

Not 1: Her iki indüksiyon grubu 4. haftada ve 6. haftada 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) Adalimumab almıştır

Not 2: 8. haftada değerleri eksik olan hastaların sonlanım noktalarını karşılamadığı kabul edilmiştir

Not 3: 52. haftada eksik değerleri olan veya yeniden indüksiyon ya da idame tedavisi almak üzere randomize edilen hastalar, 52. hafta sonlanım noktaları için yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir

İdame döneminde yeniden Adalimumab indüksiyon tedavisi alan 6 hastanın 2'si (%33), 52. haftada TMS'ye göre klinik yanıt elde etmiştir.

Yaşam kalitesi

Adalimumab ile tedavi edilen grupların IMPACT III anketi ve İş Üretkenliğinde ve Faaliyetlerde Azalma Anketi (WPAI: Work Productivity and Activity Impairment) skorlarında başlangıca göre klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.

Adalimumab ile tedavi edilen gruplarda boy gelişme hızında başlangıca göre klinik olarak anlamlı artışlar (iyileşme) gözlenirken her hafta maksimum 40 mg (0,6 mg/kg) yüksek idame dozundaki hastalarda Vücut Kitle İndeksi'nde başlangıca göre klinik olarak anlamlı artışlar (iyileşme) gözlemlenmiştir.

Pediyatrik üveit

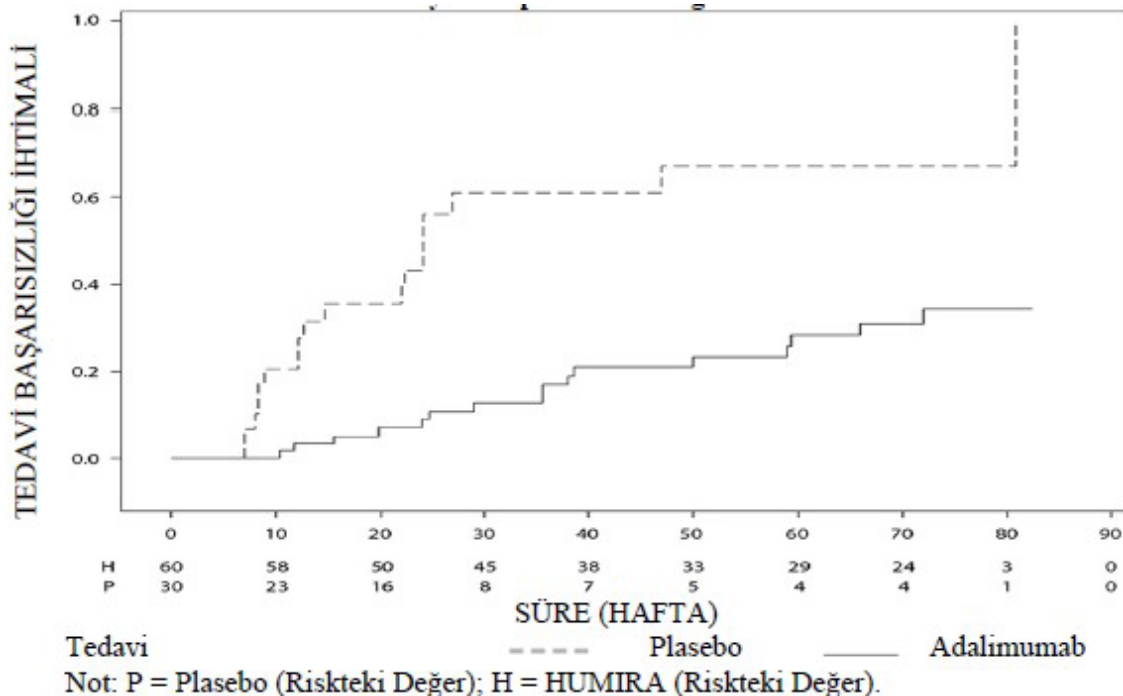
Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği, en az 12 hafta süren metotreksat tedavisine dirençli aktif JIA ile ilişkili enfeksiyöz olmayan anterior üveiti olan 2 ila 18 yaş arasındaki 90 pediyatrik hastanın dahil edildiği randomize çift-kör, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar başlangıç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

Primer sonlanım noktası "tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" olarak belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığını değerlendirmedeki kriterler şunlardır: Oküler inflamasyonda kötüleşme ya da uzun süre boyunca iyileşme olmaması, uzun süreli oküler komorbidite gelişimi ile birlikte kısmi iyileşme ya da oküler komorbiditelerde kötüleşme, izin verilmeyen eş zamanlı ilaç kullanımı ve tedavinin uzun bir süreliğine durdurulmasıdır.

Klinik yanıt

Adalimumab, plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi belirgin olarak geciktirmiştir (bkz Şekil 3, $P < 0,0001$, log rank testi). Tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre, plasebo ile tedavi edilen hastalar için 24,1 hafta iken, adalimumab ile tedavi edilen hastaların yalnızca yarısından azında tedavi başarısızlığı görülmüş olduğundan ortalama süre hesaplanamamıştır. Adalimumab, risk oranında görüldüğü üzere plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı riskini %75 oranında belirgin olarak azaltmıştır (HR = 0,25 [%95 GA: 0,12, 0,49]).

Şekil 3: Pediyatrik Üveit Çalışmasında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süreyi Özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

0,5 mg / kg (~ 40 mg) dozdan sonra, klirens 11 ila 15 ml/saat arasında değişmiş, dağılım hacmi (V_{ss}) 5 ila 6 litre arasında değişmiş ve ortalama terminal faz yarı ömrü yaklaşık iki hafta olmuştur. Çeşitli romatoid artritli hastalardaki sinoviyal sıvıdaki adalimumab konsantrasyonları serumdakine göre % 31-96 arasında değişmiştir.

Erişkin romatoid artritli hastaların, 2 haftada bir 40 mg dozunda subkütan Adalimumab uygulamasını takiben ortalama kararlı durum konsantrasyonları eşzamanlı uygulanan metotreksat olmaksızın yaklaşık 5 mikrogram/mL ve eşzamanlı uygulanan metotreksat ile 8-9 mikrogram/mL olmuştur. Kararlı durumda serum adalimumabın çukur düzeyleri iki haftada bir ve haftada bir 20, 40 ve 80 mg'lık subkütan dozu takiben doz ile kabaca orantılı biçimde yükselmiştir.

4-17 yaşları arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkütan olarak 24 mg/m² (maksimum 40 mg) uygulanmasının ardından kararlı durum serum adalimumab çukur konsantrasyonu (20. haftadan 48 haftaya kadar ölçülen değerler), metotreksat olmadan adalimumab kullanımında 5,6±5,6 mikrogram/mL (%102 CV) ve metotreksat ile birlikte kullanımında 10,9 ± 5,2 mikrogram/mL (%47,7 CV) olmuştur.

24 mg/m² dozda adalimumab uygulanan 2-4 yaş arasında veya 4 yaş üzerinde olup vücut ağırlığı < 15 kg olan JIA hastalarında, ortalama kararlı durum serum adalimumab çukur konsantrasyonları, metotreksat olmadan adalimumab kullanımında 6±6,1 mikrogram/mL (%101 CV) ve metotreksat ile birlikte kullanımında 7,9 ± 5,6 mikrogram/mL (%71,2 CV) olmuştur.

6 ila 17 yaş arasındaki entezit ile ilişkili artritli hastalarda subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir 24 mg/m² (maksimum 40 mg) uygulanması sonrasında ortalama kararlı durum (24. haftada ölçülen değerler) serum adalimumab çukur konsantrasyonları metotreksat olmadan adalimumab kullanımında 8,8±6,6 mikrogram/mL ve metotreksat ile birlikte kullanımında 11,8 ± 4,3 mikrogram/mL olmuştur.

Erişkin non-radyografik aksiyal spondiloartrit hastalarında iki haftada bir 40 mg dozunda subkütan olarak uygulanan adalimumab tedavisi sonrasında, 68. haftada ortalama (±SD) çukur kararlı durum konsantrasyonu 8 ± 4,6 mikrogram/mL olmuştur.

Erişkin psöriyazisli hastalarda, iki haftada bir adalimumab 40 mg monoterapisiyle 5 mikrogram/mL olan ortalama kararlı durum çukur konsantrasyonuna ulaşılmıştır.

Kronik plak psöriyazis hastalığı olan pediyatrik hastalara 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) subkütan yoldan her hafta ortalama ±SD kararlı durum adalimumab konsantrasyonu yaklaşık olarak 7,4±5,8 mikrogram/mL (% 79) CV) olmuştur.

Erişkin hidradenitis suppurativa hastalarında, 0. haftada 160 mg ve ardından 2. haftada 80 mg Adalimumab dozu ile, 2. hafta ve 4. haftada yaklaşık 7 ila 8 mikrogram/mL adalimumab serum taban konsantrasyonları elde edilmiştir. 12. 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.

Adolesan HS hastalarındaki adalimumab maruziyeti popülasyon farmakokinetik modellemesi kullanılarak ve diğer pediyatrik hastalardaki (pediyatrik psoriasis, juvenil idiyopatik artrit, pediyatrik Crohn hastalığı ve entezit ile ilişkili artrit) çapraz endikasyon farmakokinetiğine dayalı simülasyonla öngörülmüştür. Tavsiye edilen adolesan HS dozu, iki haftada bir 40 mg'dır. Adalimumaba maruziyet vücut ağırlığından etkilenebileceğinden, yüksek vücut ağırlığına sahip ve yetersiz yanıt alan adolesanlar, erişkinler için tavsiye edilen her hafta 40 mg doz uygulamasından faydalanabilir.

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

Orta ila şiddetli derecede Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalarda, açık etiketli adalimumab indüksiyon dozu, 40 kg'lık vücut ağırlığı kesme noktasına (cut-off) bağlı olarak 0 ve 2. haftalarda sırasıyla 160/80 ya da 80/40 mg olmuştur. 4. haftada hastalar, vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında standart doz (iki haftada bir 40/20 mg) ya da düşük doz (iki haftada bir 20/10 mg) idame tedavisi gruplarına randomize edilmiştir. 4. haftada ulaşılan ortalama (\pm SD) serum adalimumab çukur konsantrasyonları, ≥ 40 kg olan hastalar (160/80 mg) için $15,7 \pm 6,6$ mikrogram/mL ve < 40 kg olan hastalar (80/40 mg) için $10,6 \pm 6,1$ mikrogram/mL olarak belirlenmiştir.

Randomize edildikleri tedavi grubunda kalan hastalar için, 52. haftadaki ortalama (\pm SD) serum adalimumab çukur konsantrasyonları, standart doz grubu için $9,5 \pm 5,6$ mikrogram/mL ve düşük doz grubu için $3,5 \pm 2,2$ mikrogram/mL olarak saptanmıştır. 52 hafta boyunca iki haftada bir adalimumab tedavisi almaya devam eden hastalarda ortalama çukur konsantrasyonları sürdürülmüştür. Dozu haftalık rejimden haftalık rejime yükseltelen hastalar için, 52. haftada adalimumabın ortalama (\pm SD) serum konsantrasyonları $15,3 \pm 11,4$ mikrogram/mL (40/20 mg, haftalık) ve $6,7 \pm 3,5$ mikrogram/mL (20/10 mg, haftalık) olmuştur.

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

Pediyatrik ülseratif kolit hastalara iki haftada bir 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) vücut ağırlığına dayalı dozlamamanın subkütan uygulamasının ardından 52. haftada ortalama kararlı durum serum adalimumab dip konsantrasyonu $5,01 \pm 3,28$ -mikrogram/mL olmuştur. Her hafta 0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) alan hastalar için 52. haftada ortalama (\pm SD) kararlı durum serum adalimumab dip konsantrasyonu $15,7 \pm 5,6$ mikrogram /mL olmuştur.

Erişkin üveit hastalarında, 0. haftada 80 mg Adalimumab 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.

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

Adalimumab maruziyeti ve etkililiği, popülasyon farmakokinetik ve farmakokinetik/farmakodinamik modelleme ve simülasyonu ile 2 haftada bir 80 mg ile tedavi alan hastalar ile haftada bir 40 mg ile tedavi edilen hastaların (RA, HS, ÜK, CH veya Ps'li erişkin hastalar, adolesan HS'li hastalar ve 40 kg ve üzerindeki pediyatrik CH ve ÜK hastaları dahil) karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür.

Pediyatrik popülasyonda maruziyet-yanıt ilişkisi

JIA hastalarında (poliartiküler JIA ve entezit ile ilişkili artrit) yürütülen klinik çalışmaya dayanarak, maruziyet-cevap ilişkisi, plazma konsantrasyonları ile PedACR 50 yanıtı arasında saptanmıştır. Olası en yüksek PedACR 50 yanıt (EC50) olasılığının yarısını oluşturan belirgin adalimumab plazma konsantrasyonu, 3 mikrogram/mL (% 95 GA:1-6 mikrogram/mL)'dir.

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

Dağılım:

0,25 ile 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır. 0,5 mg/kg (~ 40 mg) dozdan sonra, boşluklar 11 ila 15 mL/saat arasında değişmiş, dağılım hacmi (Vss) 5 ila 6 litre arasında değişmiş ve ortalama terminal faz yarı ömrü yaklaşık iki hafta olmuştur. Çeşitli romatoid artritli hastalardaki sinoviyal sıvıdaki adalimumab konsantrasyonları serumdakine göre % 31-96 arasında değişmiştir.

Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eliminasyon:

1300'den fazla romatoid artrit hastasından alınan veriler üzerinde yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri, adalimumabın görünür klirensinin vücut ağırlığında artış ile arttığını açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarlama yapıldıktan sonra cinsiyet ve yaşın, adalimumab klirensini minimal düzeyde etkiledikleri görülmüştür. Serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına [AAA] bağlı olmayan) serum seviyelerinin, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

0,25 ila 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozlardan sonra, konsantrasyonlar dozla orantılıydı.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sinomolgus maymunlarında 0, 30 ve 100 mg/kg dozlarında bir embriyo-fetal gelişimsel toksisite/perinatal gelişim çalışması yapılmış (9-17 maymun/grup) ve fetüslerde adalimumaba bağlı hasara ilişkin bulgular görülmemiştir. Kemirgen TNF'sine karşı sınırlı çapraz reaktivitesi olan bir antikor ve kemirgenlerde nötralizan antikor gelişimi için uygun bir model bulunmadığından adalimumab ile ne karsinogenisite çalışmaları ne de fertilitate ve postnatal toksisite için standart değerlendirme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Adipik asit
Sitrik asit monohidrat
Sodyum klorür
Mannitol
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit
Hidroklorik asit
Enjeksiyonluk su

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 kalem kullanım anına kadar kutusunda muhafaza edilmelidir. Dondurulmamalıdır.

Tek bir kullanıma hazır kalem maksimum 25°C'ye kadar, oda sıcaklığında 14 gün saklanabilir. Enjektör ışıktan korunmalıdır ve 14 gün içinde kullanılmazsa atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir kutuda 2 adet kullanıma hazır kalem vardır.

HYRIMOZ, kullanıma hazır şırınga ve kullanıma hazır dolu enjeksiyon kalemi (SensoReady) biçiminde sağlanır.

Kullanıma hazır şırınga içinde sağlanan HYRIMOZ 40 mg enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon) 0,8 mL'lik, şeffaf ile hafif opalesan, renksiz ile hafif sarımtırak arası bir çözelti olarak temin edilir.

HYRIMOZ, 0,8 mL'lik çözelti olarak tek kullanımlık, şeffaf, tip I cam şırınga içinde, paslanmaz çelik iğnesi, parmak flanşlı iğne koruması, kauçuk iğne kapağı ve plastik piston silindiri ile beraber sağlanır.

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

HYRIMOZ (Adalimumab 40 mg) Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Kalem 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 HYRIMOZ enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

HYRIMOZ, 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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu
Cad. No: 6 34805
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2023/84

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEMETARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ