KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİMLANDİ 40 mg/0.4 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

UYARI

Diğer TNF bloke edici ajanlarda olduğu gibi, adalimumab kullanan hastalarda (klinikte sıklıkla yaygın veya akciğer dışı tutulum gösterenler de dahil) tüberküloz vakaları gözlenmiştir. Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa, SİMLANDİ tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör 40 mg/0,4 ml adalimumab içerir.

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz, steril, koruyucu içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit

SİMLANDİ, metotreksat ile kombinasyon halinde aşağıdaki durumlar için endikedir:

- Erişkin hastalarda orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit tedavisinde, metotreksat dahil hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar ile tedaviye karşın yeterli cevap alınamadığında,

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

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

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

Jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

SİMLANDİ, 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. SİMLANDİ, metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (bkz. Bölüm 5.1). Adalimumab 2 yaşından küçük çocuklarda araştırılmamıştır.

Entezit ile ilişkili artrit

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

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

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

Radyografik olarak AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

SİMLANDİ, yüksek CRP ve/veya MRI ile objektif inflamasyon bulgularının olduğu (ancak radyografik olarak AS kanıtı bulunmayan ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi aksiyal spondiloartritli erişkin hastalarda endikedir.

Psöriyatik Artrit

SİMLANDİ, hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedavi edilmesine karşın yeterli yanıt alınamayan aktif ve progresif psöriyatik artritli erişkin hastalarda endikedir.

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

Psöriyazis

SİMLANDİ, 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

SİMLANDİ, 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)

SİMLANDİ, 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

SİMLANDİ, bir kortikosteorid ve/veya bir immünosupresan ile yapılan tedaviye, uygun doz ve tam ve yeterli sürelerde kullanıldığı halde yanıt alınamayan veya bu tip tedavilere karşı medikal kontrendikasyonu bulunan erişkinlerde orta ila şiddetli derecedeki, aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn Hastalığı

SİMLANDİ, 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 şiddetli derecedeki aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit

SİMLANDİ, 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

SİMLANDİ, 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

SİMLANDİ, 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

SİMLANDİ, konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya konvansiyonel tedaviyi tolere edemeyen ya da konvansiyonel tedavinin uygun olmadığı 2 yaşından itibaren pediyatrik hastalarda enfeksiyöz olmayan, kronik anterior üveit tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

SİMLANDİ ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

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

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

Erişkin yaş grubu:

Romatoid Artrit

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

SİMLANDİ tedavisi sırasında glukokortikoidler, salisilatlar, non-steroid anti-inflamatuvar 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.

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

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

SİMLANDİ, 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 adalimumab tedavisine tekrar başlanmasının, tedavi kesilmeden önceki aynı klinik yanıt ve benzer güvenlilik 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 SİMLANDİ dozu, iki haftada bir tek doz olarak subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg adalimumabdır.

Mevcut veriler klinik yanıta 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 SİMLANDİ 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 SİMLANDİ'ye 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 SİMLANDİ 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 arttırılmasıyla yeterli cevaba ulaşılırsa, sonrasında doz iki haftada bir 40 mg'a düşürülebilir.

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

Hidradenitis suppurativa

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

SİMLANDİ, 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 SİMLANDİ 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), 2. haftada 80 mg (bir günde iki kez 40 mg enjeksiyon olarak), indüksiyon dozu sırasındaki yan etki risklerinin daha yüksek olacağının farkında olarak kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra, önerilen idame dozu iki haftada bir subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg'dır. Alternatif olarak, SİMLANDİ tedavisi kesildiğinde hastalığın belirti ve bulguları nüks ederse, SİMLANDİ 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 40 mg'a olan yanıtında azalma olan bazı hastalar, SİMLANDİ doz sıklığının haftada bir 40 mg'a ya da 2 haftada bir 80 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

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.

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

Ülseratif kolit

SİMLANDİ'nin orta ila şiddetli derecede ülseratif kolit bulunan erişkin hastalar için önerilen indüksiyon dozu rejimi, 0. haftada 160 mg (doz bir günde dört 40 mg'lık enjeksiyon veya iki ardışık gün boyunca iki 40 mg'lık enjeksiyon halinde uygulanabilir) ve 2. haftada 80 mg'dır (bir günde iki 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir). İndüksiyon tedavisinden sonra önerilen doz, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan iki haftada bir 40 mg'dır.

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

Tedaviye verdikleri yanıtlarında azalma olan bazı hastalar, SİMLANDİ doz sıklığının haftada

bir 40 mg'a ya da 2 haftada bir 80 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.
Mevcut veriler klinik yanıta çoğunlukla 2-8 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını göstermektedir. 2-8 haftalık tedavi ile yanıt elde edilemeyen olgularda SİMLANDİ tedavisine devam edilmemelidir.

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

Üveit

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

SİMLANDİ, 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 artriti olan hastalar için önerilen SİMLANDİ dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 1). SİMLANDİ, subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır.

Tablo 1. Poliartiküler Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalar için SİMLANDİ Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
10 kg ila < 30 kg arası	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 kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

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

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

Tablo 2. Entezit ile İlişkili Artriti Olan Hastalar için SİMLANDİ Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
15 kg ila < 30 kg arası	İki haftada bir 20 mg
≥ 30 kg	İki haftada bir 40 mg

Adalimumab 6 yaş altındaki entezit ile ilişkili artritli çocuklarda çalışılmamıştır.

SİMLANDİ, 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, SİMLANDİ ile ilgili bir kullanım bulunmamaktadır.

Pediyatrik plak psöriyazis

Pediyatrik plak psöriyazisli 4-17 yaş arasındaki hastalar için önerilen SİMLANDİ dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 3). SİMLANDİ, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Tablo 3. Plak Psöriyazisli Pediyatrik Hastalar için SİMLANDİ Dozu

Hasta Ağırlığı	Doz Rejimi
15 kg ila < 30 kg arası	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 edemeyen hastalarda tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

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

Plak psöriyazisli pediyatrik hastalarda adalimumabın güvenliliği ortalama 13 ay için değerlendirilmiştir.

4 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda SİMLANDİ'nin kullanımı bulunmamaktadır.

SİMLANDİ, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da mevcut olabilir.
Adolesan hidradenitis suppurativa (12 yaşından itibaren, en az 30 kg ağırlığında)

Adalimumab ile hidradenitis suppurativa (HS) hastası olan ergenlerde henüz çalışma yapılmamıştır. SİMLANDİ'nin pozolojisi bu hastalarda farmakokinetik modelleme ve simülasyon ile belirlenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Önerilen SİMLANDİ doz rejimi, 0. haftada 80 mg ve ardından 1. haftadan itibaren subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanan iki haftada bir 40 mg'dır.

İki haftada bir 40 mg SİMLANDİ tedavisine yetersiz yanıt veren ergenlik çağındaki hastalarda, dozaj sıklığının her hafta 40 mg'a ya da 2 haftada bir 80 mg'a yükseltilmesi düşünülebilir.

Gerekli görülmesi halinde, SİMLANDİ tedavisi sırasında antibiyotiklere devam edilebilir. SİMLANDİ 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, SİMLANDİ tedavisi yeniden uygun şekilde verilebilir. Devam edilen uzun süreli tedavinin yararı ve riski periyodik olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

12 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda SİMLANDİ'nin kullanımı bulunmamaktadır.

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

Pediyatrik Crohn hastalığı

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

Tablo 4. Crohn Hastalığı Olan Pediyatrik Hastalar için SİMLANDİ Dozu

Hasta Ağırlığı	**İndüksiyon Dozu**	**4. Haftada Başlayan İdame Dozu**
< 40 kg	0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg Tedaviye daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, daha yüksek indüksiyon dozu kullanımıyla advers olay riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli davranılarak aşağıdaki doz kullanılabilir: 0. haftada 80 mg ve 2. haftada 40 mg	İki haftada bir 20 mg
≥ 40 kg	0. haftada 80 mg ve 2. haftada 40 mg Tedaviye daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, daha yüksek indüksiyon dozu kullanımıyla advers olay riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli davranılarak aşağıdaki doz kullanılabilir: 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg	İki haftada bir 40 mg

Tedaviye yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, SİMLANDİ doz sıklığının arttırılması 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 SİMLANDİ'nin kullanımı bulunmamaktadır.

SİMLANDİ, 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 SİMLANDİ dozu vücut ağırlığına bağlıdır (Tablo 5). SİMLANDİ subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Tablo 5. Ülseratif Kolitli Pediyatrik Hastalar İçin SİMLANDİ Dozu

Hasta Ağırlığı	**İndüksiyon Dozu**	**4. Haftada 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

* SİMLANDİ 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 Adalimumabın ilgili kullanımı bulunmamaktadır.

SİMLANDİ, 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 SİMLANDİ dozu vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (bkz. Tablo 6). SİMLANDİ, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

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

Tablo 6. Pediyatrik Üveit Hastaları için SİMLANDİ 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

SİMLANDİ 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 SİMLANDİ yükleme dozu kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

2 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda SİMLANDİ'nin kullanımı bulunmamaktadır.

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

SİMLANDİ, 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, SİMLANDİ ile ilgili bir kullanım bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

SİMLANDİ subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Tam uygulama talimatları, ambalajın içindeki kullanma talimatında sunulmaktadır.

SİMLANDİ diğer form ve dozlarda da bulunabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Adalimumab ile 2 yaş altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

SİMLANDİ 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.

İzlenebilirlik

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

Enfeksiyonlar

TNF-bloke edici ajan alan hastalar ciddi enfeksiyonlara daha fazla duyarlıdır. Akciğer fonksiyon yetmezliği enfeksiyon gelişme riskini arttırabilir. Hastalar SİMLANDİ tedavisinden önce, tedavisi sırasında ve tedavisinden sonra, tüberküloz dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. Adalimumabın eliminasyonu dört aya kadar sürebildiğinden, izlemeye bu dönem boyunca da devam edilmelidir.

SİMLANDİ tedavisi, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar başlatılmamalıdır. Tüberküloza maruz kalan hastalarda veya tüberküloz ya da endemik mikoz (histoplazmoz, koksidiyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek bölgelere seyahat etmiş olan hastalarda SİMLANDİ tedavisi başlatılmadan önce tedavinin risk ve yararları değerlendirilmelidir (bkz. Diğer fırsatçı enfeksiyonlar).

SİMLANDİ 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 SİMLANDİ 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 immünosüpresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğunda, doktorlar SİMLANDİ kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

Ciddi enfeksiyonlar

Adalimumab kullanan hastalarda bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, parazitik, viral ya da listeriyozis, lejyonellozis ve pnömosistis gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlara bağlı olarak sepsisi de içeren 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

Adalimumab almakta olan hastalarda reaktivasyon ve yeni başlayan tüberküloz dahil olmak üzere, tüberküloz ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu bildirimler pulmoner ve ekstrapulmoner (dissemine) tüberküloz durumlarını içermektedir.

SİMLANDİ 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 immünosüpresif tedaviler dahil ayrıntılı bir tıbbi değerlendirme içermelidir. Bütün hastalarda uygun tarama testleri (tüberkülin deri testi ve akciğer röntgeni gibi) yapılmalıdır (yerel öneriler uygulanabilir). Bu testlerin yönteminin ve sonuçlarının "Hasta Uyarı Kartı"na kaydedilmesi önerilmektedir. Doktorlara, özellikle ağır hastalığı olan veya immünkompromize hastalarda yalancı negatif tüberkülin deri testi sonuçlarının alınma riski hatırlatılmalıdır.

Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa SİMLANDİ tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

Latent tüberküloz teşhis edildiğinde SİMLANDİ başlanmadan önce yerel öneriler doğrultusunda anti-tüberküloz profilaksisi başlanmalıdır.

Tüberküloz için test sonucu negatif olan, ancak tüberküloz enfeksiyonu açısından çeşitli ve anlamlı riski bulunan hastalarda ve önceden geçirilmiş aktif ya da inaktif tüberküloz öyküsü olup yeterli tedavi aldığından emin olunamayan hastalarda SİMLANDİ'ye başlanmadan önce anti-tüberküloz profilaksisi düşünülmelidir.

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

Hastalar SİMLANDİ 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

Adalimumab uygulanan hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar dahil fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar, TNF bloke edici ajan alan 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 SİMLANDİ uygulaması derhal durdurulmalıdır. Bu hastalarda, teşhis ve ampirik antifungal tedavi uygulaması, invazif fungal enfeksiyonlu hastaların tedavisinde uzman bir doktora danışılarak gerçekleştirilmelidir.

Hepatit B reaktivasyonu

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

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

Nörolojik olaylar

Adalimumab dahil TNF bloke edici ajanlar, nadir olgularda multipl skleroz ve optik nörit gibi santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklar ve Guillain-Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalıkların ortaya çıkması veya bu hastalıkların klinik semptomlarının alevlenmesi ve/veya radyografik bulguların ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına SİMLANDİ tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda SİMLANDİ kullanma kararını dikkatle gözden geçirilmelidir. Bu bozukluklardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde SİMLANDİ'nin 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 SİMLANDİ tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli şekilde nörolojik değerlendirme gerçekleştirilmelidir.

Alerjik reaksiyonlar

Klinik çalışmalar sırasında adalimumab ile ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiştir. Adalimumab ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonların sıklığı klinik çalışmalar esnasında 'yaygın olmayan' kategorisindedir. Adalimumab uygulamasından sonra, anaflaksi dahil ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon gelişirse SİMLANDİ uygulaması derhal kesilerek uygun tedaviye başlanmalıdır.

İmmünosüpresyon

Adalimumab ile tedavi edilen 64 romatoid artrit hastasıyla yapılan bir çalışmada, gecikmiş tipte hipersensitivitenin baskılanması, immünoglobulin düzeylerinin baskılanması veya efektör T-, B-, NK-hücrelerinin, monosit/makrofajların ve nötrofillerin sayılarında değişme

olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmamıştır.
Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar

TNF bloke edici ajanlarla yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, TNF bloke edici ajan verilen hastalarda kontrol hastalarına kıyasla lenfoma dahil daha fazla sayıda malignite olgusu gözlemlenmiştir. Ancak bunlar seyrek olarak ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası dönemde, TNF bloke edici ajanlarla tedavi edilen hastalarda lösemi olguları bildirilmiştir. Uzun bir geçmişe sahip, yüksek derecede aktif, inflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında, arka planda lenfoma ve lösemi riski artmaktadır; bu durum ise risk tahminini zorlaştırmaktadır. Mevcut bilgiler ile, bir TNF bloke edici ajan ile tedavi edilen hastalarda olası bir lenfoma, lösemi ya da diğer malignitelerin gelişme riski göz ardı edilemez.

Pazarlama sonrası dönemdeki adalimumab dahil TNF bloke edici ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcı ≤ 18 yaş) çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinler (22 yaşına kadar olanlar) arasında, bazıları ölümcül olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı lenfoma olmuştur. Diğer vakalar, genellikle immünosüpresyon ile bağlantılı nadir maligniteler de dahil olmak üzere, çeşitli diğer maligniteler olmuştur. TNF bloke edici ajanlar ile tedavi edilen çocuklar ve adolesanlarda malignite gelişmesi riski göz ardı edilemez.

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde seyrek olarak hepatosplenik T hücreli lenfoma teşhis edilmiştir. Nadir görülen bu T hücreli lenfoma türü, çok agresif bir seyre sahiptir ve genelde ölümcüldür. Adalimumab ile görülen bu hepatosplenik T hücreli lenfoma vakalarının bazıları, inflamatuvar bağırsak hastalığı için adalimumab ile eş zamanlı azatiyoprin veya 6-merkaptopürin kullanılan genç erişkinlerde görülmüştür. Azatiyoprin veya 6-merkaptopürin ile SİMLANDİ kombinasyonunun neden olabileceği potansiyel risk dikkatlice değerlendirilmelidir. SİMLANDİ ile tedavi edilen hastalarda, hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişmesi riski göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8).

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

Malignite öyküsü olan ya da adalimumab kullanırken malignite gelişen ve tedaviye devam edilen hastaları içeren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle böyle hastalarda SİMLANDİ tedavisine devam kararı daha dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

SİMLANDİ tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar, özellikle geniş kapsamlı immünosüpresan tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan psöriyazis hastaları, melanoma-dışı cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Adalimumab dahil TNF bloke edici ajanlar ile tedavi edilen hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bir başka TNF bloke edici ajan olan infliksimab kullanımını değerlendiren tespit amaçlı bir klinik çalışmada, orta ila şiddetli derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalar, kontrol grubu hastalar ile karşılaştırıldığında, infliksimab uygulanan hasta grubunda çoğunlukla akciğer veya baş ve boyunda olmak üzere daha fazla 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 bloke edici ajan kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Mevcut veriler ile adalimumab tedavisinin displazi gelişimi veya kolon kanseri geliştirme riskini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Artmış displazi veya kolon karsinoma riski olan

(örn., uzun süreli ülseratif kolit veya primer sklerozan kolanjit hastaları) veya önceden displazi ya da kolon karsinoma 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 kapsamalıdır.

TNF bloke edici ajanın kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Hematolojik reaksiyonlar

TNF bloke edici ajanlar ile aplastik anemi dahil pansitopeni olguları seyrek olarak bildirilmiştir. Adalimumab ile tıbbi açıdan önemli sitopeni de (örn. trombositopeni, lökopeni) dahil olmak üzere, hematolojik sisteme ait advers olaylar bildirilmiştir. Bütün hastalara, SİMLANDİ kullanmakta iken kan diskrazilerini belirten bulgu ve semptomların (örn. inatçı ateş, morarma, kanama, solukluk) gelişmesi halinde hemen doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir. Varlığı doğrulanmış önemli hematolojik anormalliklerin bulunduğu hastalarda, SİMLANDİ tedavisine son verilmesi değerlendirilmelidir.

Aşılamalar

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

Pediyatrik hastalara, eğer mümkünse, SİMLANDİ tedavisine başlamadan önce güncel immünizasyon kılavuzlarına uygun olarak tüm bağışıklık aşılarını tamamlamaları önerilir.

SİMLANDİ tedavisi almakta olan hastalara, canlı aşılar hariç, eş zamanlı aşılar uygulanabilir. Anne karnında adalimumaba maruz kalan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı (örn. BCG aşısı) uygulaması önerilmemektedir.

Konjestif kalp yetmezliği

Başka bir TNF bloke edici ajan ile yapılan bir klinik çalışmada konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlemlenmiştir. Adalimumab tedavisi gören hastalarda da konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı olgular bildirilmiştir. SİMLANDİ, hafif kalp yetmezliği (NYHA sınıfı I/II) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. SİMLANDİ, orta ila şiddetli derecede kalp yetmezliğinde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Konjestif kalp yetmezliği semptomları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda SİMLANDİ tedavisi kesilmelidir.

Otoimmün süreçler

SİMLANDİ ile tedavi otoimmün antikorların oluşmasına yol açabilir. Uzun dönemli adalimumab tedavisinin otoimmün hastalık gelişmesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Eğer bir hastada SİMLANDİ tedavisinden sonra lupus benzeri sendromunu düşündüren semptomlar gelişirse ve hastanın çift-sarmallı DNA'ya karşı antikor testleri pozitif ise, SİMLANDİ tedavisine daha fazla devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8).

TNF bloke edici ajan ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların (DMARD) birlikte uygulanması

Anakinra ve başka bir TNF bloke edici ajan 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 gereği, benzer toksisiteler anakinra ile diğer TNF bloke edici ajanların kombinasyonunda da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, adalimumab ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Adalimumabın biyolojik hastalık modifiye edici diğer anti-romatizmal ilaçlarla (örn. anakinra ve abatasept) ya da diğer TNF bloke edici ajanlar ile eşzamanlı kullanımı, ciddi enfeksiyonlar ve diğer potansiyel farmakolojik etkileşimlerin dahil olduğu olası enfeksiyon riski artışı nedeniyle önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi

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

İnce bağırsak obstrüksiyonu

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması, ameliyat gerektirebilecek sabit fibrotik striktür varlığına işaret edebilir. Mevcut veriler, adalimumabın striktürlere neden olmadığını veya kötüleştirmediğini göstermektedir.

Geriyatrik popülasyon

Adalimumab ile tedavi edilen 65 yaş üzerindeki vakalarda (%3,7) ciddi enfeksiyon görülme sıklığı 65 yaş ve altındaki vakalara (%1,5) göre daha yüksektir. Bazı vakalar ölüm ile sonuçlanmıştır. Enfeksiyon riski daha yüksek olduğu için yaşlılar tedavi edilirken özellikle dikkat edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon

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

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 0.4 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Adalimumab monoterapi olarak ve metotreksat ile eşzamanlı olarak romatoid artrit, poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit ve psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir.

Adalimumabın metotreksat ile birlikte verildiği durumlarda monoterapi şeklinde kullanıma kıyasla antikor oluşumu daha düşüktür. Adalimumabın metotreksat olmaksızın uygulanması, antikor oluşumunda artış, ayrıca adalimumabın klerensinde artma ve etkililiğinde azalma ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

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

SİMLANDİ ve abatasept kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda 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 SİMLANDİ 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 çıktıları 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 sonlanım noktası, 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 GA 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 GA 0,31-4,16) olarak bulunmuştur. RA ve CH için kombine (temel farklılıklara göre hesaplanan) düzeltilmiş risk

oranı 1,10'dur (%95 GA 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.

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularına iliskin veriler, SİMLANDİ'nin gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemistir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalısmalar, gebelik /embriyonal / fetal gelisim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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, SİMLANDİ emzirme dönemi boyunca kullanılabilir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİMLANDİ'nin taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerine minör etkisi bulunabilir. SİMLANDİ uygulanmasını takiben vertigo ve görme bozukluğu 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, jüvenil idiyopatik artrit (poliartiküler jüvenil 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 (örn. nazofaranjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit), enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem, kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme), baş ağrısı ve kas-iskelet ağrısıdır.

Adalimumab için ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. SİMLANDİ gibi TNF bloke edici ajanlar 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, santral ve periferik demiyelinizan olay bildirimlerini ve lupus, lupusla ilişkili durum ve Stevens-Johnson sendromu bildirimlerini içermektedir.

İstenmeyen etkiler:

Klinik çalışma deneyimleri ve pazarlama sonrası deneyimlerine dayanan advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre gösterilmektedir; çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000) ve bilinmiyor (sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubundaki istenmeyen olaylar, olayın şiddet düzeyinde azalma sırasına göre listelenmiştir. Çeşitli endikasyonlar arasında en sık görülme frekansı gösterilmektedir. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8'de daha fazla bilgi olması durumunda, Sistem Organ Sınıfı başlıkları yıldız işareti (*) 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, kandidiyazis 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), üreme sistemi 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 (koksidiyoidomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), bakteriyal enfeksiyonlar, göz enfeksiyonları, divertikülit[1)]

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

Yaygın:	İyi huylu neoplazma, melanom hariç cilt kanseri (bazal hücre karsinomu ve skuamöz hücreli karsinomu dahil)
Yaygın olmayan:	Lenfoma**, solid organ neoplazmalar (meme kanseri, akciğer neoplazması ve tiroid neoplazma dahil), melanom**
Seyrek:	Lösemi[1)]
Bilinmiyor:	Hepatosplenik T-hücreli lenfoma[1)], Merkel hücresi karsinomu (cildin nöroendokrin karsinomu) [1)], Kaposi sarkomu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Çok yaygın:	Lökopeni (nötropeni ve agranülositoz dahil), anemi
Yaygın:	Lökositoz, trombositopeni
Yaygın olmayan:	İdiyopatik trombositopenik purpura
Seyrek:	Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Yaygın:	Aşırı duyarlılık, alerjiler (mevsimsel alerji dahil)
Yaygın olmayan:	Sarkoidosis[1)], vaskülit
Seyrek:	Anafilaksi[1)]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:	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 olay[1)] (SVO), tremor, nöropati
Seyrek:	Multipl skleroz, demiyelinizan hastalıklar (örn. optik nörit, Guillain-Barré sendromu) [1)]

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:	Vertigo
Yaygın olmayan:	Sağırlık, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar*

Yaygın:	Taşikardi
Yaygın olmayan:	Miyokard infarktüsü[1)], aritmi, konjestif kalp yetmezliği
Seyrek:	Kardiyak arest

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Hipertansiyon, ciltte kızarıklık, hematom
Yaygın olmayan:	Vasküler arteriyel oklüzyon, tromboflebit, aortik anevrizma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar*

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Abdominal ağrı, bulantı ve kusma
Yaygın:	Gİ hemoraji, dispepsi, gastroözofajeal 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 (reaktivasyonu)[1),] otoimmün hepatit[1†)]
Bilinmiyor:	Karaciğer yetmezliği[1)]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:	Döküntü (cilt döküntüsü) (eksfoliyatif döküntü dahil)
Yaygın:	Psöriyazisin yeni oluşması veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil) [1)], ürtiker, morarma (purpura dahil), dermatit (egzama dahil), onikoklazis, hiperhidrozis, alopesi[1)], pirürit
Yaygın olmayan:	Gece terlemesi, skar
Seyrek:	Eritema multiforme[1)], Stevens-Johnson sendromu[1)], anjioödem[1)], kütanöz vaskulit[1)], likenoid cilt reaksiyonu[1)]
Bilinmiyor:	Dermatomiyosit semptomlarının kötüleşmesi[1)]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:	Kas-iskelet ağrısı
Yaygın:	Kas spazmları (kan kreatin fosfokinaz değerlerinin yükselmesi dahil)
Yaygın olmayan:	Rabdomiyoliz, sistemik lupus eritematozus
Seyrek:	Lupus benzeri sendrom[1)]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın:	Renal yetmezlik, hematüri
Yaygın olmayan:	Noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın olmayan: Erektil disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*
Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde reaksiyon (enjeksiyon yeri eritemi dahil)
Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem, pireksi[1)] (ateş)
Yaygın olmayan: Enflamasyon
Araştırmalar *
Yaygın: Koagülasyon ve kanama bozuklukları (uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı dahil), pozitif oto antikor testi (çift sarmal DNA antikor dahil), yükselmiş kan laktat dehidrojenaz düzeyleri
Bilinmiyor: Kilo artışı[2]
Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın: Yara yerinde iyileşmede gecikme

*Daha fazla bilgi, Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8'de bulunmaktadır.
**Açık etiketli uzatma çalışmalarını 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 tutarlılık göstermiştir.

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 pediyatrik 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 yansıtıyor 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 pediyatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Buna ilave olarak, Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalarda adalimumab çalışmaları sırasında 498,1 hasta yılı maruziyeti olan 192 pediyatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Kronik plak psöriyazisi olan pediyatrik hastalardaki bir adalimumab çalışmasında 80,0 hasta yılına maruz kalan 77 pediyatrik plak psöriyazis hastasında malignite gözlemlenmemiştir. Ülseratif kolitli pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen bir Adalimumab çalışmasında, 65,3 hasta yılı maruziyeti olan 93 pediyatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Pediyatrik üveit hastalarındaki bir adalimumab çalışmasında 58,4 hasta yılı maruziyeti olan 60 pediyatrik hastada da malignite görülmemiştir.

Orta derece ila şiddetli 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 4,0 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 (6,0, 13,0), 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 spontan bildirilen malignite oranı, 1000 hasta tedavi yılı başına ortalama 2,7'dir. Spontan 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).

Otoantikorlar

RA I-V çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikor 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 antikorların 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 ≥ 3 x NÜS (normalin üst sınırı) iken, kontrol grubunda bu oran %1,6'dır.

Adalimumabın kontrollü Faz 3 çalışmalarında 4 ila 17 yaş arasındaki poliartiküler jüvenil idiopatik artriti olan hastalarda ve 6 ila 17 yaş arasındaki entezit ile ilişkili artriti olan hastalarda,
≥ 3 x 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 jüvenil idiyopatik artriti olan hastalardaki adalimumab Faz 3 çalışmasında ≥ 3 x 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 ≥3 x 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 ≥ 3 x 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 ≥ 3 x NÜS olmakla birlikte, kontrol tedavisi grubunda da bu oran %1,8'dir.

Plak psöriyazisli pediyatrik hastalar ile yapılan adalimumab Faz 3 çalışmasında ≥3 x 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, ≥ 3 x 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 105,0 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 ≥ 3 x 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 Adalimuab çalışmasında, hastaların %1,1'inde (1/93) ≥ 3 X 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 seyredebilen ciddi karaciğer bozuklukları daha az olmakla beraber karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

Azatiyoprin/6-merkaptopürin ile eş zamanlı tedavi

Erişkin Crohn hastalarında yapılan çalışmalarda, adalimumabın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında, adalimumab ve azatiyoprin/6-merkaptopürin 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 gözlemlenmemiştir. Değerlendirilen en yüksek doz düzeyi 10 mg/kg'lık multipl intravenöz dozlar olup önerilen dozun yaklaşık 15 katıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosüpresanlar, Tümör Nekröz Faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri

ATC kodu: L04AB04

Bu ürün bir biyobenzerdir.

Etki mekanizması

Adalimumab, TNF'ye spesifik olarak bağlanır ve TNF'nin p55 ve p75 hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimini bloke ederek bu faktörün biyolojik fonksiyonunu nötralize eder.

Adalimumab, lökosit migrasyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin düzeylerinin değişmesi de dahil TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları da modüle eder (ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 için IC_{50} 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 ve 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 jüvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve hidradenitis suppurativa hastalarında, adalimumab tedavisinden sonra CRP düzeylerinde de hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Crohn hastalarında, TNF α ekspresyonundaki anlamlı azalma da dahil olmak üzere, kolondaki inflamasyon göstergelerini eksprese eden hücre sayısında düşüş olduğu gözlemlenmiştir. İntestinal mukozada yapılan endoskopik çalışmalarda, 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 belirlenmiştir. Bazı hastalar 120 ay ve üstü sürelerle tedavi edilmiştir. Adalimumab 40 mg/0,4 mL'nin enjeksiyon bölgesi ağrısı, iki randomize, aktif kontrollü, tek-kör, iki periyod çapraz karşılaştırma çalışmalarıyla değerlendirilmiştir.
RA I çalışmasında en az bir tane hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisiyle başarısız kalınan ve haftada 12,5-25 mg (metotreksat intolerans durumunda 10 mg) metotreksat

tedavisiyle yeterli etki görülmeyen ve metotreksat dozu haftada 10-25 mg arasında sabit seyreden, 18 yaş ve üstü 271 orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit hastası değerlendirilmiştir. Hastalara 24 hafta süreyle 2 haftada bir 20, 40 veya 80 mg adalimumab veya plasebo dozları verilmiştir.

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

RA III çalışmasında haftada 12,5-25 mg metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen veya 10 mg/hafta metotreksata intoleransı olan 18 yaş ve üstü 619 orta ila şiddetli derecede 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 verilmiştir. 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 /MTX uygulanan açık etiketli bir uzatma fazına kaydedilmiştir.

RA IV çalışmasında, 18 yaş ve üstü 636 orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit hastasında primer olarak güvenlilik değerlendirilmiştir. Hastaların ya hiç hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç kullanmamış olmalarına ya da tedavinin en az 28 gün stabil olması şartıyla, mevcut romatolojik tedavilerini sürdürmelerine izin verilmiştir. Bu tedavi rejimleri metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin ve/veya altın tuzlarını içermektedir. Hastalar 24 hafta süreyle iki 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 ila şiddetli derecede aktif romatoid artriti olan 799 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 104 hafta süreyle iki haftada bir 40 mg adalimumab ve metotreksat kombinasyon tedavisi ile iki haftada bir 40 mg adalimumab monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin, romatoid artrit bulgu ve semptomları ile eklem hasarındaki progresyon hızını azaltmadaki etkililiği incelenmiştir. İlk 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/0,8ml yeni kullanmaya başlayan biyolojik naif hastalardır. Hastalar, takip eden dozlarında karşı tedaviyi alacak şekilde tek doz adalimumab 40 mg/0,8mL veya adalimumab 40 mg/0,4mL'ye randomize edilmiştir.

RA I, II ve III çalışmalarının primer sonlanım noktası ve RA IV çalışmasının sekonder sonlanım 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 yanıtlarına ulaşan hastaların yüzdesi RA I, II ve III çalışmaları arasında tutarlı olmuştur. İki haftada bir 40 mg dozu ile alınan sonuçlar Tablo 7'de özetlenmektedir.

Tablo 7. Plasebo Kontrollü Çalışmalarda ACR Yanıtları (Hastaların Yüzdesi)

Yanıt	RA I Çalışması[a]*		RA II Çalışması[a]*		RA III Çalışması[a]*	
	Plasebo/ MTX[c] n=60	Adalimumab[b]/ MTX[c] n=63	Plasebo n=110	Adalimumab[b] n=113	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

[a]RA I'de 24. haftada, RA II'de 26. haftada ve RA III'te 24 ve 52. haftalarda
[b] İki haftada bir uygulanan 40 mg adalimumab
[c] MTX= Metotreksat
*p < 0.01, plaseboya karşı adalimumab
GD= Geçerli değil

RA I-IV 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. RA III çalışmasında bu düzelmeler 52 hafta boyunca sürdürülmüştür.

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 hastada (%75,4) ACR 20 yanıtları, 72 hastada (%63,2) ACR 50 yanıtları ve 41 hastada (%36) ACR 70 yanıtları elde edilmiştir. 207 hastadan 81'i iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisine 10 sene boyunca devam etmişlerdir. Bunlar arasında, 64 hastada (%79,0) 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 gören hastaların ACR 20 yanıtı, plasebo artı standart tedavi ile tedavi edilen hastalardaki yanıta göre istatiksel anlamlılık taşıyacak şekilde daha iyi olmuştur (p < 0,001).

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

Erken dönemdeki ve daha önce metotreksat kullanmamış romatoid artrit hastalarının yer aldığı RA V çalışmasında, adalimumab ve metotreksat ile yapılan kombinasyon tedavisi 52. haftada, metotreksat monoterapisi ve adalimumab monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı olarak daha yüksek ACR yanıtları sağlamış ve bu yanıtlar 104. haftaya kadar sürdürülebilmiştir (bkz. Tablo 8).

Tablo 8. RA V Çalışmasındaki ACR Yanıtları (Hastaların Yüzdesi)

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

[a] p değeri, metotreksat monoterapisi ve 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 (%60,0) ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

52. haftada adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisi gören hastaların %42,9'unda klinik remisyon (DAS28 (CRP) < 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 ila şiddetli romatoid artriti olan hastalarda "düşük düzey 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

Adalimumab ile tedavi edilen hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu RA III çalışmasında, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye Total Sharp Skoru (mTSS) 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 III Çalışmasında 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
Total Sharp Skoru	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Erozyon skoru	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
EAD[d] skoru	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

[a] Metotreksat
[b] Metotreksat ve adalimumab arasında değişim skorlarındaki farklılıkların %95 güven aralıkları
[c] Sıralı analize (rank analysis) dayalı olarak
[d] Eklem Aralığında Daralma
GA: Güven Aralığı

RA V çalışmasında, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş olup modifiye Total Sharp Skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir (Tablo 10'a bakınız).

Tablo 10. RA V Çalışmasında 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]
Total Sharp skoru	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozyon skoru	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
EAD skoru	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

[a] p değeri, metotreksat monoterapisi ve 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.
GA: Güven Aralığı

52 haftalık ve 104 haftalık tedavilerden sonra progresyon göstermeyen (modifiye Total Sharp skorunda başlangıç dönemine göre değişim ≤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

Orjinal uygunlukta ve iyi-kontrollü gerçekleştirilen dört çalışmada, Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (HAQ) iş göremezlik indeksi kullanılarak sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon değerlendirilmiştir; bu değerlendirmeler RA III çalışmasının 52. haftası için önceden tanımlanmış bir primer sonlanım noktasıdır. Dört çalışmanın tamamında, 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 RA III çalışmasında 52. haftada da gözlemlenmiştir. Bu dört çalışmanın hepsinde Kısa Sağlık Çalışma Formu (SF 36) sonuçları adalimumabın bütün dozları/doz şemaları için bu bulguları desteklemektedir (fiziksel bileşen özeti (PCS) skorları istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde); aynı zamanda ağrı ve vitalite skorları ise, iki haftada bir 40 mg dozu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Kronik hastalık tedavisi fonksiyonel değerlendirme (FACIT) skorlarının değerlendirildiği üç çalışmanın hepsinde de (RA I, III, IV çalışmaları), bu skorlar ile ölçülen yorgunlukta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır.

RA III çalışmasında fiziksel fonksiyonda iyileşme elde eden ve tedaviye devam eden hastaların çoğunda iyileşme, açık etiketli tedavinin 520. haftası boyunca (120 ay) da korunmuştur. Yaşam kalitesindeki iyileşmeler 156. haftaya (36 ay) kadar ölçülmüş ve iyileşmelerin bu dönem boyunca korunduğu 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.

Jüvenil idiyopatik artrit (JIA)

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (JIA)

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

pJIA I

Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit olan 171 çocukta (4-17 yaş) çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Açık etiket giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya edilmeyen iki grupta kademelendirildiler. MTX ile tedavi edilmeyen grup daha önce hiç MTX tedavisi almamış ve çalışmadan en az 2 hafta önce MTX tedavisi sonlandırılmış hastalardı. Hastalar NSAİİ ve/veya prednisonun stabil dozlarında (≤ 0,2 mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kaldılar. OL LI fazında, tüm hastalar 16 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m^2'den maksimum 40 mg'a kadar adalimumab aldılar. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, medyan (ortanca) ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 11'da sunulmaktadır.

Tablo 11. 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/m^2 verilmiş ya 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 başlangıca göre ≥%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 12. JIA Çalışmasında Ped ACR 30 Yanıtları

Kol	MTX	MTX olmadan
Faz		
OL-LI 16. hafta		
Ped ACR 30 yanıtı (n/N)	%94,1 (80/85)	%74,4 (64/86)

Etkililik Sonuçları				
Çift kör 32. hafta	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 SİMLANDİ'nin, metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılması ve metotreksat kullanımının uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

pJIA II

Adalimumabın güvenlilik 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 kullanımı bildirilmiştir.

12. ve 24. haftalarda, gözlemlenen veri yaklaşımı kullanılarak elde edilen, Pediyatrik ACR 30 yanıtları sırasıyla %93,5 ve %90,0 olarak saptanmıştır. 12. ve 24. haftalarda Pediyatrik 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 (Pediyatrik ACR 30) hastalar (n=27/30) arasında, bu dönem boyunca adalimumab uygulanan hastalarda Pediyatrik 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 artriti olan 46 pediyatrik hastada (6 ila 17 yaş arası) değerlendirilmiştir. Hastalar, 12 hafta boyunca iki haftada bir en fazla 40 mg'a kadar 24 mg/m^2 vücut yüzey alanında adalimumab veya plasebo olacak şekilde randomize edilmiştir. Çift-kör periyodunu

takiben açık etiketli periyodda hastalar ilave 192 hafta boyunca her iki haftada bir 24 mg/m^2 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 %-50,0) 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, Pediyatrik ACR 50 yanıtı ve Pediyatrik ACR 70 yanıtı gibi sekonder sonlanım noktalarında klinik iyileşme göstermiştir.

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. 79 hasta (%20,1) eş zamanlı olarak hastalık modifiye edici ilaçlar ile 37 hasta (%9,4) ise yine eş zamanlı olarak glukokortikoidler ile tedavi edilmiştir. Kör dönemini; 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 AS I çalışmasının sonuçları, 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 gözlemlenmiş ve 24. haftaya kadar sürdürülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Plasebo Kontrollü AS I Çalışması Etkililik Yanıtları−Bulgu ve Semptomlarda Azalma

Yanıt	**Plasebo N=107**	**Adalimumab 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 ve p < 0,01 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 Anketi'nde (ASQoL) 12. haftada anlamlı olarak daha büyük iyileşme elde edilmiş ve bu iyileşme 24. haftaya kadar kalıcı olmuştur.

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

Radyografik olarak 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) eşzamanlı olarak hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla ve 146 hasta (%79) ise başlangıçta yine eş zamanlı olarak NSAİİ'lerle tedavi edilmiştir. Çift-kör dönemini, hastalara iki haftada bir subkütan yolla adalimumab 40 mg uygulanan ve 144 haftaya kadar süren ilave bir açık etiketli dönem izlemiştir. 12. haftadaki sonuçlar, adalimumab ile tedavi edilen hastalardaki aktif radyografik olmayan aksiyal spondiloartrit belirti ve semptomlarında plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Plasebo Kontrollü nr-AksiyalSpA I Çalışmasındaki Etkililik Yanıtları

Çift-Kör 12. Haftadaki Yanıt	**Plasebo N=94**	**Adalimumab N=91**
ASAS[a] 40	%15	%36***
ASAS 20	%31	%52**
ASAS 5/6	%6	%31***
ASAS Kısmi Remisyon	%5	%16*
BASDAI[b] 50	%15	%35**
ASDAS[c,d,e]	-0,3	-1,0***
ASDAS İnaktif Hastalık	%4	%24***

hs-CRP[d,f,g]	-0,3	-4,7***
SPARCC[h] MRI Sarkoiliak Eklemler[d,i]	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Omurga[d,j]	-0,2	-1,8**

[a] ASAS = Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği
[b] Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi
[c] Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivitesi Skoru
[d] Başlangıca kıyasla ortalama değişiklik
[e] Plasebo n=91 ve adalimumab n=87
[f] Yüksek duyarlılık C-Reaktif Proteini (mg/L)
[g] Plasebo n=73 ve adalimumab n=70
[h] Kanada Spondiloartrit Çalışma Konsorsiyumu
[ı] Plasebo ve adalimumab n=84
[j] Plasebo n=82 ve adalimumab 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 korunmuştur.

İnflamasyonun inhibisyonu

Adalimumab ile tedavi edilmiş olan hastalarda sırasıyla, 156 ve 104 hafta boyunca hem hs-CRP ölçümlerinde hem de sakroiliak eklemler ve omurganın MRG (Manyetik rezosnans 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 Skoru'nda (PCS) plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha büyük bir iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Açık etiketli uzatma çalışmasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşme 156 hafta boyunca korunmuştur.

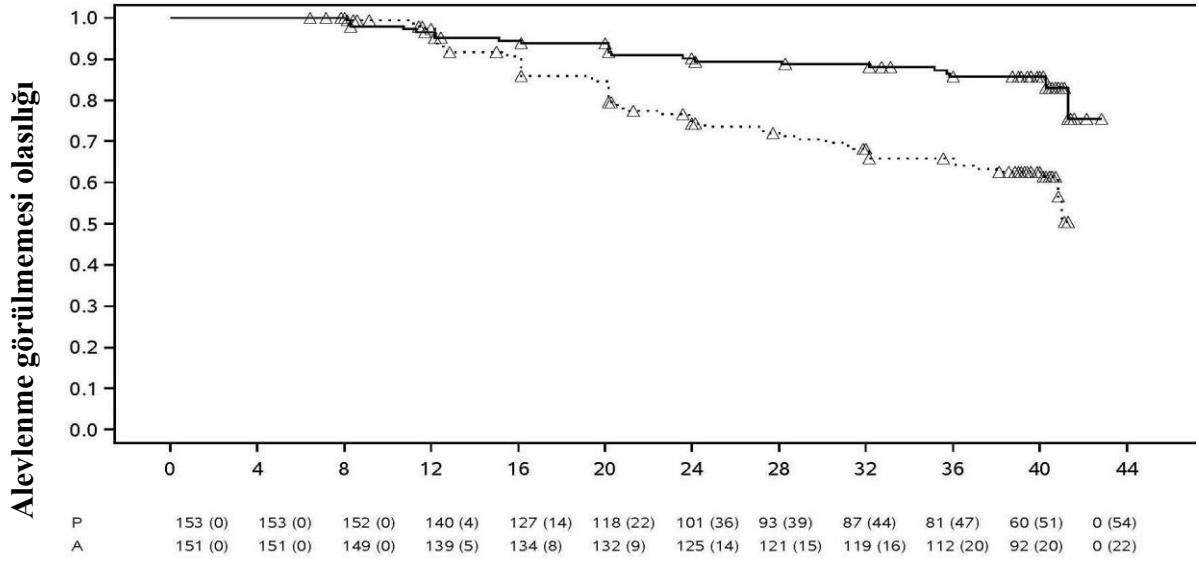
nr-axSpA II çalışması

≥ 2 NSAİİ'ye karşı yetersiz yanıt veren ya da NSAİİ'yi tolere edemeyen veya kontrendikasyonu olan 673 aktif nr-axSpA (ortalama başlangıç hastalık aktivitesi [BASDAI] 7,0 idi) hastası, 28 hafta süreyle iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulanan nr-axSpA II çalışmasının açık etiketli fazına dahil edilmiştir.

Bu hastalarda ayrıca, MRG'de sakroiliak eklemlerde veya omurgada objektif inflamasyon kanıtı veya yükselmiş hs-CRP düzeyleri görülmüştür. Açık etiketli fazda en az 12 hafta süreyle remisyon elde edilmiş olan hastalar (N=305) (16, 20, 24 ve 28. haftalarda ASDAS < 1,3), daha sonra ilave 40 hafta süreyle iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisine devam etmek (N=152) veya plasebo (N=153) almak üzere çift-kör, plasebo-kontrollü periyoda randomize edilmiştir (toplam çalışma süresi 68 hafta). Çift kör dönemde alevlenme gösteren hastaların en az 12 hafta süreyle, iki haftada bir kurtarıcı 40 mg adalimumab tedavisi almasına izin verilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası, çalışmanın 68. haftası itibariyle alevlenme görülmeyen hastaların oranıdır. Alevlenme, dört hafta arayla gerçekleştirilen iki ardışık vizitte kaydedilen ASDAS ≥ 2,1 olarak tanımlanmıştır. Plaseboya kıyasla adalimumab kullanan hastaların daha büyük bir oranında, çift-kör dönem süresince hastalık alevlenmesi kaydedilmemiştir (%70,4'e karşılık %47,1, p < 0,001) (Şekil 1).

Şekil 1. nr-axSpA II Çalışmasında Alevlenme Zamanlamalarını Özetleyen Kaplan- Meier Eğrileri



Tedavi _ _ _ Plasebo_____Adalimumab Δ Sansür

Not: P=Plasebo (risk sayısı (alevlenmiş)); A= Adalimumab (Risk sayısı ((alevlenmiş))

Tedavi çekilme grubuna dahil olup alevlenme gösteren 68 hastadan 65'i, 12 haftalık adalimumab ile kurtarma tedavisi fazını tamamlamıştır. 37'sinde (%56,9) açık etiketli tedaviye başladıktan 12 hafta sonrasında yeniden remisyon sağlanmıştır (ASDAS < 1,3).

68. hafta itibariyle sürekli olarak adalimumab alan hastalarda, çalışmanın çift kör fazında tedavi çekilmesi grubuna randomize edilmiş olanlara kıyasla, aktif nr-axSpA belirti ve semptomlarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. 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] İnaktif Hastalık	%33,3	% 57,2***
Kısmi Hastalık[d]	%64,1	% 40,8***

[a] ASAS = Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği

[b] Başlangıç, hastalarda aktif hastalık kaydedilen açık etiketli dönemin başlangıcı olarak tanımlanmaktadır.

[c] Ankilozan Spodilit Hastalık Aktivitesi Skoru

[d] Kısmi alevlenme: 2 ardışık visitte ASDAS ≥ 1,3 ve < 2,1

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

Psöriyatik Artrit

İki haftada bir 40 mg şeklinde uygulanan adalimumab, PsA I ve PsA II adlarındaki plasebo kontrollü iki çalışmada, orta ila şiddetli derecedeki aktif psöriyatik artrit (PsA) hastalarında incelenmiştir. 24 hafta süreli PsA I çalışmasında, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç tedavisine yetersiz yanıt veren 313 erişkin hasta tedavi edilmiştir; bunların yaklaşık %50'si metotreksat almıştır. 12 hafta süreli PsA II çalışmasında, 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 etkililik ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Tablo 16. Plasebo Kontrollü Psöriyatik Artrit Çalışmalarında ACR Yanıtları (Hastaların Yüzdesi)

	PsA I Çalışması		PsA II Çalışması	
Yanıt	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***
24. hafta	%6	%39***	GD	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 I çalışmasındaki ACR yanıtları, eş zamanlı metotreksat tedavisi uygulandığında veya uygulanmaksızın, benzer niteliktedir. Açık etiketli uzatma çalışmasında ACR yanıtları 136. haftaya kadar korunmuştur.

Psöriyatik artrit çalışmalarında radyografik yanıtlar değerlendirilmiştir. Çalışmanın çift-kör döneminin başlangıç ve 24. haftasında, hastalara adalimumab veya plasebo uygulanırken ve tüm hastalar açık-etiketli adalimumab tedavisindeyken 48. haftada hastaların el, bilek ve ayak radyografileri incelenmiştir. Distal interfalangiyal eklemleri içeren (romatoid artrit için kullanılan TSS ile aynı olmayan) modifiye Total Sharp Skoru (mTSS) kullanılmıştır.

Adalimumab tedavisinin periferal eklem hasarı gelişmesini azaltması plasebo ile karşılaştırılıp, başlangıçtan itibaren değişim olarak ölçüldüğünde, mTSS skoru (ortalama ±SD) plasebo grubunda 0,8±2,5 (24. haftada) ve adalimumab grubunda 0,0±1,9 (48. haftada) olmuştur ($p < 0,001$).

Adalimumab ile tedavi edilen ve başlangıçtan itibaren 48. haftaya kadar radyografik progresyon olmayan hastaların (n=102) % 84'ünde, tedavinin 144 haftalık süresi boyunca radyografik progresyon görülmemiştir.
Adalimumab ile tedavi edilen hastalar 24. haftada, HAQ ve Kısa Sağlık Çalışma Formu (SF-36) olarak değerlendirildiğinde, plasebo alan hastalara kıyasla fiziksel fonksiyonlarda

istatistiksel olarak anlamlı iyileşme 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 (Ps) (≥ %10 BSA (vücut yüzey alanı) 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 görmüştür. Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği ayrıca randomize, çift-kör bir çalışmada (psöriyazis çalışması III) sistemik tedavi adayı olan ve el ve/veya ayak psöriyazisi ile birlikte orta ila şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi bulunan erişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

Psöriyazis I çalışmasında (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 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. 33. haftada PASI 75 yanıtını koruyan ve A döneminde orijinal olarak aktif tedaviye randomize edilmiş olan hastalar, tekrar randomize edilerek C döneminde ilave 19 haftalık bir süre 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 hastaların % 53'ü), "şiddetli" (% 41) ila "çok şiddetli" (% 6) oranında değişmiştir.

Psöriyazis II çalışmasında (CHAMPION), 271 hastada metotreksat ve plasebo karşısında adalimumabın etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar, başlangıç dozu olarak MTX 7,5 mg almışlar ve daha sonra doz, 12. haftaya kadar arttırılarak maksimum 25 mg'a ulaşacak şekilde plasebo veya 16 hafta boyunca 80 mg adalimumab başlangıç dozunu takiben iki haftada bir 40 mg adalimumab (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) verilmiştir. 16 haftalık tedavinin ötesinde adalimumab ve MTX'ı karşılaştıran veri mevcut değildir. 8. hafta ve/veya 12. haftada ≥ PASI 50 yanıtına ulaşan MTX alan hastalarda, doz daha fazla arttırılmamıştır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 19,7 idi ve başlangıçtaki PGA skoru "hafif" (< %1) "orta" (%48) "şiddetli" (%46) "çok şiddetli" (%6) oranında değişmiştir.

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

Psöriyazis I ve II çalışmalarında, primer sonlanım noktası başlangıca kıyasla 16. haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı idi (bkz. Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Ps I Çalışması (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] PASI 75 yanıtı elde edilen hastaların oranı, merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplanmıştır.
[b] p < 0,001, Plasebo karşısında adalimumab

Tablo 18. Ps II Çalışması (CHAMPION) -16. Haftada Etkililik Sonuçları

	Plasebo N=53 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'ya karşı adalimumab
[b] p < 0,001 Metotreksat'a karşı adalimumab
[c] p < 0,01 Plasebo'ya karşı adalimumab
[d] p < 0,05 Metotreksat'a karşı adalimumab

Psöriyazis I çalışmasında, PASI 75 yanıtına ulaşan ve 33. haftada plasebo almak üzere yeniden randomize edilen hastaların %28'i, adalimumaba devam edenlerin %5'ine kıyasla (p < 0,001) "yeterli yanıtın kaybı"nı yaşamıştır (33. haftadan sonra ve 52. hafta veya öncesinde 33. haftaya kıyasla PASI skorunda en az 6 puanlık artış ile başlangıca kıyasla < PASI 50 yanıtı ile sonuçlanan PASI skoru). Plaseboya tekrar randomize edildikten sonra yeterli yanıt veremeyen ve ardından açık etiketli uzatma çalışmasına alınan hastaların %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 I çalışmasında 52 hafta devamlı adalimumab tedavisi almış ve açık etiketli uzatma çalışmasında adalimumab almaya devam etmiştir. İlave 108 haftalık açık etiketli tedaviden sonra (toplam 160 hafta) bu hastalardaki PASI 75 ve temiz veya minimal PGA yanıt oranları sırasıyla %74,7 ve %59,0 olmuştur. Advers olaylar veya etkililik görülmemesinden dolayı çalışmadan ayrılan veya doz yükseltilen 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 (toplam 160 hafta) sırasıyla %69,6 ve %55,7 olmuştur.

Toplam 347 stabil yanıt veren hasta, açık etiketli bir uzatma çalışmasında tedaviyi durdurma ve tekrar tedavi değerlendirmeye katılmıştır. Tedaviyi durdurma periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içerisinde geri dönmüş, medyan nüks (PGA "orta" veya daha kötü) süresi yaklaşık 5 ay olmuştur. Bu hastaların hiçbirinde tedaviyi durdurma döneminde rebound etkisi görülmemiştir. Tekrar tedavi dönemine alınan hastaların toplam %76,5'inin (218/285), tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde 16 haftalık tekrar tedaviden sonra PGA yanıtı "temiz" veya "minimal" idi (tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1 [123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi durdurma döneminden önce gözlenenle benzer bir güvenlilik profili gözlenmiştir.
DLQI'de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) plasebo (Psöriyazis I ve II çalışması) ve MTX (Psöriyazis II çalışması) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 16. haftada anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir. Psöriyazis I çalışmasında, 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 bir 40 mg'a yükseltilen hastalar için, 12. ve 24. haftalarda sırasıyla, hastaların %26,4'ünde (92/349) ve %37,8'inde (132/349) 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 derecede tırnak psöriyazisi olan 217 hastada adalimumab tedavisinin etkililiği ve güvenliliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Hastalara başlangıç dozu olarak 80 mg adalimumab, başlangıç tedavisini takiben 26 hafta boyunca iki haftada bir adalimumab 40 mg (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayacak şekilde) ya da plasebo verilmiş ve ardından 26 haftalık ek bir süre daha açık etiketli adalimumab tedavisi uygulanmıştır. Tırnak psöriyazis değerlendirmeleri modifiye edilmiş Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psöriyazis Şiddet İndeksi'ni (NAPSI) içermiştir (bkz. Tablo 19). Adalimumab deri tutulumu derecesi farklı olan (BSA ≥ %10 [hastaların %60'ı] ve BSA < %10 ve ≥ %5 [hastaların %40'ı]) tırnak psöriyazisli hastalarda tedavi yararı göstermiştir.

Tablo 19. Psöriyazis IV Çalışmasında 16, 26 ve 52. Haftalarda Elde Edilen Etkililik Sonuçları

Sonlanım Noktası	16. Hafta Plasebo Kontrollü		26. Hafta Plasebo Kontrollü		52. Hafta Açık Etiketli
	Plasebo N=108	Adalimumab 40 mg, iki haftada bir N=109	Plasebo N=108	Adalimumab 40 mg, iki haftada bir N=109	Adalimumab 40 mg, iki haftada bir N=80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[a]	3,4	46,6[a]	65,0
PGA-F'de temiz/minimal ve ≥ 2 derece düzelme (%)	2,9	29,7[a]	6,9	48,9[a]	61,3
Toplam Tırnak NAPSI Skorundaki Yüzde Değişiklik (%)	-7,8	-44,2 [a]	-11,5	-56,2[a]	-72,2
[a] p < 0,001 – plasebo'ya karşı adalimumab					

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

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

Hastalar iki haftada bir 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 20. 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/minimal[c]	15 (%40,5)	23 (%60,5)
[a] MTX = metotreksat [b] P=0,027, MTX'e karşı adalimumab 0,8 mg/kg [b] 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'lık 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.

Hidradenitis suppurativa

Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda ve sistemik antibiyotik tedavisini tolere edemeyen, bu tedavi için bir kontrendikasyonun bulunduğu ya da en az 3 aylık bir denemede yeterli yanıt alınamayan orta ila şiddetli derecede hidradenitis suppurativa (HS) olan erişkin hastalarda gerçekleştirilen bir açık etiketli uzatma çalışmasında değerlendirilmiştir. HS I ve HS II çalışmalarındaki hastalarda, en az 3 apse ya da inflamatuvar 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. Çalışma sırasında eşzamanlı antibiyotik kullanımına izin verilmemiştir. 12 haftalık tedaviden sonra A döneminde adalimumab kullanan hastalar, B döneminde tekrar üç tedavi grubundan (haftada bir kez adalimumab 40 mg, iki haftada bir adalimumab 40 mg ya da 12 -35. haftalar arasında plasebo) birine randomize edilmiştir. A döneminde plasebo grubuna randomize edilmiş olan hastalar, B döneminde de haftada bir kez adalimumab 40 mg uygulanan gruba ayrılmıştır.

HS II çalışmasında (PIONEER II), 326 hasta iki tedavi döneminde değerlendirilmiştir. A döneminde 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 çalışma boyunca devam etmiştir.

12 haftalık tedaviden sonra A döneminde adalimumab kullanan hastalar, B döneminde tekrar üç tedavi grubundan (haftada bir kez adalimumab 40 mg, iki haftada bir 40 mg adalimumab ya da 12-35. haftalar arasında plasebo) birine randomize edilmiştir. A döneminde plasebo grubuna randomize edilmiş olan hastalar, B döneminde plasebo uygulanan gruba ayrılmıştır.

HS I ve HS II çalışmalarına katılan hastalar, haftada bir kez adalimumab 40 mg kullanımının değerlendirildiği açık etiketli bir uzatma çalışmasına kayıt için uygun bulunmuştur. Tüm adalimumab popülasyonunda ortalama maruziyet 762 gündür. Üç çalışmanın tümünde, hastalar çalışma 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 21). Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, tedavinin ilk 12 haftasında hastalığın alevlenme riski anlamlı ölçüde azalmıştır.

Tablo 21. 12. Haftadaki Etkililik Sonuçları – HS I ve II Çalışmaları

	HS I Çalışması		**HS II Çalışması**	
	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 ≥ %30 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 Ölçeği'ne (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 40 mg adalimumab tedavisi, apseler ve akıntılı fistüllerdeki kötüleşme riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır. HS I ve HS II çalışmalarının ilk 12 haftasında, plasebo grubunda apselerin (sırasıyla %23,0'e 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 düzelmenin plaseboya kıyasla daha büyük olduğu gösterilmiştir.

12. haftada haftada bir kez 40 mg adalimumaba kısmi yanıt veren hastalarda bu şekilde tedaviye devam edildiğinde 36. haftadaki HiSCR oranının, doz uygulama sıklığı iki haftada bire düşürülen ya da tedaviyi bırakmış olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (bkz. Tablo 22).

Tablo 22. Haftada Bir Kez Adalimumab Uygulaması Olan Tedavinin 12. Haftada Tekrar Düzenlenmesinden Sonra 24 ve 36. Haftada HiSCR[b] Elde Edilen Hasta Oranı[a]

	Plasebo (tedaviyi bırakan) N = 73	**İki haftada bir adalimumab 40 mg N = 70**	**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]12 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 çalışmadan 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 güvenlik bulgusu tespit edilmemiştir.

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

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).

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-kör, plasebo kontrollü-çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarda eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve hastaların %80'i bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir.

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI < 150 olarak tanımlanmıştır) iki çalışmada, CD I (CLASSIC I) ve CDII çalışması (GAIN) değerlendirilmiştir. CD I çalışmasında daha önce TNF bloke edici ajan 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 80 mg ve 2. haftada 40 mg adalimumab, 0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg adalimumab. CD II çalışmasında infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya infliksimabı 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 bırakılmış ve bu nedenle bu hastalar daha fazla değerlendirilmemiştir.

Klinik remisyonun idamesi CD III çalışmasında (CHARM) değerlendirilmiştir. CD III çalışmasında 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, haftada bir 40 mg adalimumab veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Toplam çalışma süresi 56 haftadır. 4. haftada klinik yanıt veren hastalar (CDAI≥70'de düşüş) yanıt vermeyenlerden ayrı olarak analiz edilmişlerdir. 8. haftadan sonra kortikosteroidin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

CD I ve CD II çalışması remisyon indüksiyonu ve yanıt oranları Tablo 23'de sunulmaktadır.

Tablo 23. Klinik Remisyon ve Klinik Yanıt İndüksiyonu (Hastaların Yüzdesi)

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

Bütün p-değerleri adalimumab ve plasebonun ikili 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. 4. haftadaki klinik yanıt alınanların %48'i, daha önce başka TNF bloke edici ajan uygulanmış olan hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 24'de sunulmaktadır.

Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF bloke edici ajan uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

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

Tablo 24. Klinik Remisyon ve Yanıtın Sürdürülmesi (Hasta Yüzdesi)

	Plasebo	**40 mg adalimumab iki haftada bir**	**40 mg adalimumab haftada bir**
26. hafta	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinik remisyon	%17	%40*	%47*
Klinik yanıt (CR-100)	%27	%52*	%52*
>=90 gün boyunca kortikosteroid kullanılmayan hastalarda remisyon[a]	%3 (2/66)	%19 (11/58)**	%15 (11/74)**
56. hafta	**N=170**	**N=172**	**N=157**
Klinik remisyon	%12	%36*	%41*
Klinik yanıt (CR-100)	%17	%41*	%48*
>=90 gün boyunca kortikosteroid kullanılmayan hastalarda remisyon[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. 12. haftadan sonra sürdürülen tedavi anlamlı ölçüde daha fazla yanıtla sonuçlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

CD I çalışmasında 117/276 hasta ve CD II ve CD III çalışmalarında ise 272/777 hasta en az 3 yıl boyunca açık etiketli olarak adalimumab tedavisi ile izlenmiştir. Sırasıyla 88 ve 189 hasta klinik remisyonda kalmaya devam etmiştir. Klinik yanıt (CR-100) sırasıyla 102 ve 233 hastada korunmuştur.

Yaşam Kalitesi

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

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

Tablo 25. 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 26'te sunulmuştur. Kortikosteroidler ya da immünomodülatörlerin tedavi kesilme oranları, Tablo 27'da sunulmaktadır.

Tablo 26. 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	0,100
Klinik yanıt	%41,9	%28,4	0,038
* Standart dozun p değerine *karşı* düşük dozun p değeri karşılaştırması			

Tablo 27. Pediyatrik CD Çalışması Kortikosteroidlerin ve İmmünomodülatörlerin Kesilmesi ve Fistula Remisyonu

	Standart Doz İki haftada bir 40/20 mg	**Düşük Doz İki haftada bir 20/10 mg**	**P değeri[1]**
Kesilen kortikosteroidler	**N= 33**	**N=38**	
26. hafta	%84,8	%65,8	0,066
52. hafta	%69,7	%60,5	0,420
İmmünomodülatörlerin Kesilmesi[2]	**N=60**	**N=57**	
52. hafta	%30,0	%29,8	0,983
Fistula remisyonu	**N=15**	**N=21**	
26. hafta	%46,7	%38,1	0,608
52. hafta	%40,0	%23,8	0,303

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

[2] İmmünosüpresan 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 (düzelme) 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 %74,0'ü (37/50) klinik remisyonda kalmaya devam ederken %92,0'si (46/50) PCDAI'ya göre klinik yanıttı sürdürmüştür.

Ülseratif Kolit

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

UC I çalışmasında, daha önce TNF-bloke edici ajan kullanmamış 390 hasta ya 0. ve 2. haftalarda plasebo, 0. haftada 160 mg adalimumab ve 2. haftada 80 mg adalimumab ya da 0. haftada 80 mg adalimumab ve ardından 2. haftada 40 mg adalimumab alacak şekilde randomize edilmiştir. 2. haftadan sonra her iki adalimumab kolundaki hastalar iki haftada bir 40 mg adalimumab almışlardır. 8. haftadaki klinik remisyon (>1 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 alanlarda, 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 sağlanmıştır. UC II çalışmasında, 8. haftada remisyonda olan adalimumab tedavisi alanlardan 21/41 (%51) hasta 52. haftada remisyondadır. UC II genel çalışma popülasyonunun sonuçları Tablo 28'de gösterilmektedir.

Tablo 28. 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 boyunca steroidsiz remisyon [a]	%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 %47'si 52. haftada da yanıt vermiş, %29'u remisyona girmiş, %41'inde mukozal iyileşme tespit edilmiş ve %20'si de 90 gün veya daha uzun süreyle steroidsiz remisyona girmiştir.

Hastaların yaklaşık %40'ı infliksimab 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 remisyon oranlarına 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 hastaların %75'i (301/402) klinik remisyona devam etmiştir.

Hastaneye yatış oranları

UC I ve UC II çalışmalarının 52 haftalık süresi boyunca, tüm nedenlere bağlı ve ülseratif kolit ilişkili 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 ile ilişkili 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 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Anketi (IBDQ) skorlarında iyileşmelerle sonuçlanmıştır.

Üveit

Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü iki çalışmada (UV I ve II), izole anterior üveit görülen hastalar dahil edilmeyerek, enfeksiyöz olmayan orta, posterior ve panüveit görülen erişkin hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar 80 mg'lık bir adalimumab başlangıç dozu ve onu takiben ilk dozdan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir uygulanan 40 mg adalimumab veya plasebo almıştır. Tek bir biyolojik olmayan immünosüpresanın eşzamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir.

UV I çalışmasında kortikosteroid (10 ila 60 mg/gün dozunda oral prednizon) tedavisine rağmen aktif üveiti olan 217 hasta değerlendirilmiştir. Çalışma başında tüm hastalara 2 haftalık standart

60 mg/günlük prednizon dozu uygulanmış ve bunu takiben zorunlu 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 zorunlu doz azaltma programına alınmış ve 19. haftada kortikosteroid tamamen kesilmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktası her iki çalışmada da 'tedavide başarısızlık ortaya çıkana kadar geçen süre' şeklinde belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığı, inflamatuvar koryoretinal ve/veya inflamatuvar retinal vasküler lezyonlar, ön kamara (AC) hücre değerlendirmesi, vitröz bulanıklık (VH) derecelendirmesi ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini (BCVA) esas 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 29). Her iki çalışma da, adalimumabın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etki ortaya çıkardığını göstermiştir (bkz. Şekil 2).

Tablo 29. UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

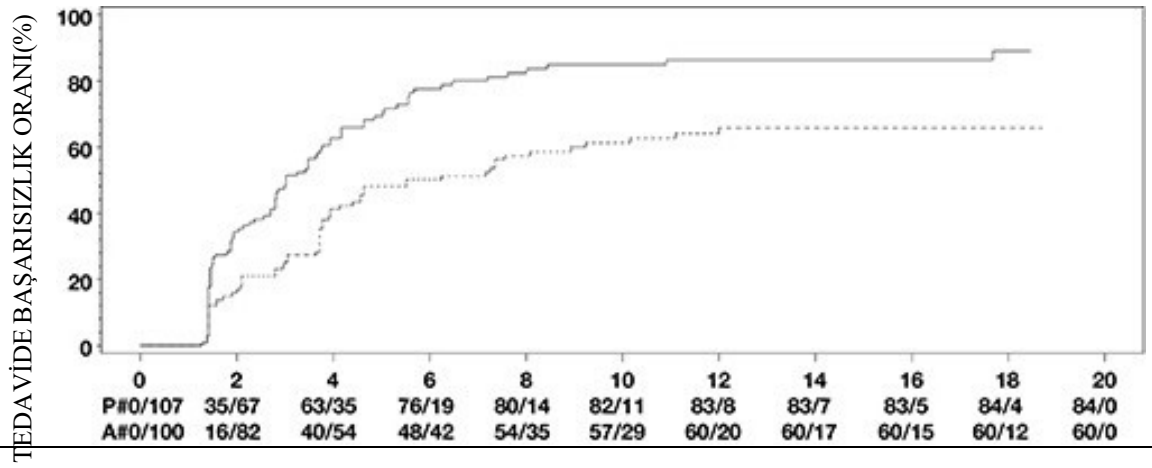
Analiz Tedavi	N	Başarısızlık N (%)	Başarısızlığa Kadar Geçen Medyan Süre (ay)	HR[a]	HR 'ye ilişkin %95 GA[a]	*P* Değeri[b]
UV I Çalışmasında 6. hafta veya Sonrasında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre						
Primer analiz (ITT)						
Plasebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
UV II Çalışmasında 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 olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı dışındaki nedenlerden kaynaklanan tedaviyi bırakma olayları, bırakma zamanı sırasında dahil edilmemiştir.

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

[b] Log rank testinden 2 yönlü *P* değeri.

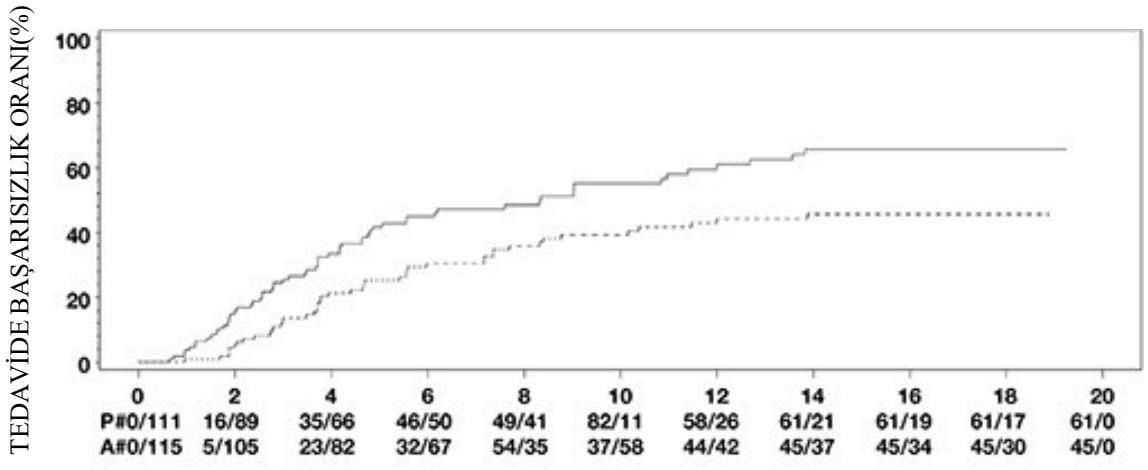
[c] NE = hesaplanabilir değil. Risk altındaki hastaların yarısından azında bir olay meydana gelmiştir.



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

SÜRE (AY)

UV I Çalışması Tedavi Plasebo Adalimumab



UV II Çalışması Tedavi Plasebo Adalimumab

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 gözlemlenmiştir. 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 ≤ 7,5 mg steroid alan 216 hastada (%80,3) hastalık sakindi (aktif inflamatuvar lezyon bulunmamaktadır, AC hücre derecesi ≤ 0,5+, VH derece ≤ 0,5+) kalmıştır ve 178 (%66,2) hasta steroid almadan hastalık sakin kalmıştır. BCVA, 78. haftada gözlerin %88,6'sında iyileştirilmiş 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 yanıttan 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.

Pediyatrik Üveit

Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği, en az 12 hafta süren metotreksat tedavisine dirençli

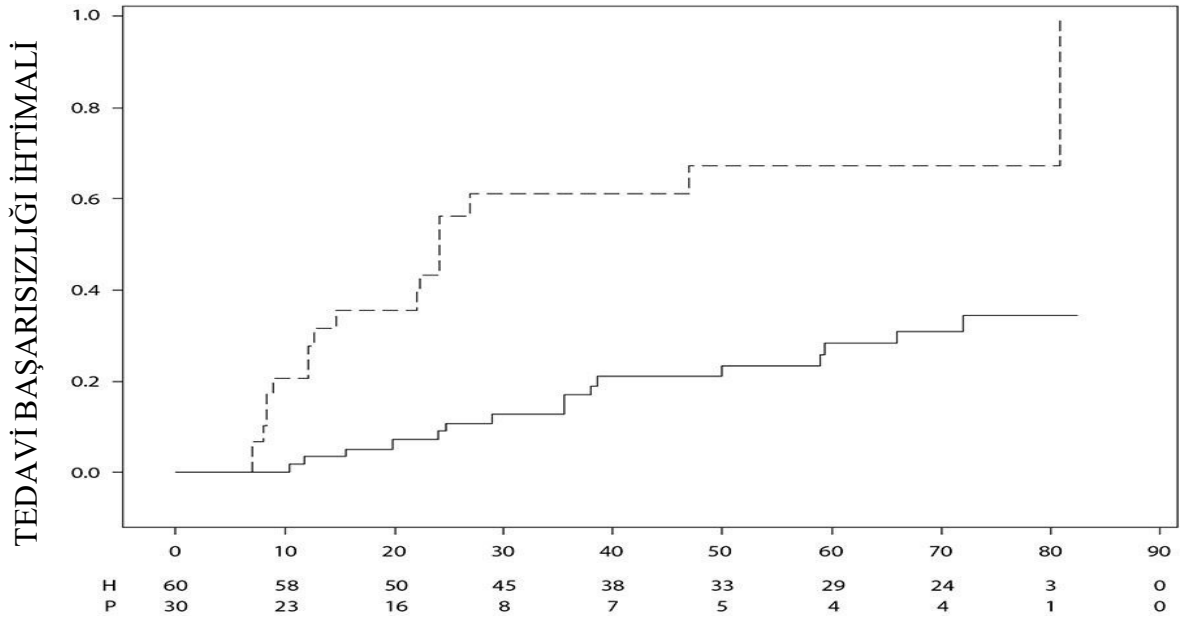
aktif JIA ile ilişkili enfeksiyöz olmayan anterior üveiti olan 2 ila 18 yaş arasındaki 90 pediyatrik hastanın dahil edildiği randomize çift-kör, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar başlangıç metotreksat dozları ile kombine olarak iki haftada bir ya plasebo ya da 20 mg adalimumab (< 30 kg olmaları durumunda) veya 40 mg adalimumab (≥ 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 durdurulması.

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



Not: P = Plasebo (Riskteki Değer); H = Adalimumab (Riskteki Değer).

İmmünojenisite

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

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

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

Adalimumab ile tedavi edilen entezit ile ilişkili artrit hastalarında, anti-adalimumab antikorları 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 antikorları, 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 antikorları, 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 antikorları, adalimumab ile devamlı olarak tedavi edilmiş olan 152 hastadan 8'inde (%5,3) saptanmıştır.

Crohn hastalığı olan hastalarda anti-adalimumab antikorları, 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 antikorları, 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 antikor 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 pediyatrik 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 pediyatrik ülseratif kolitli hastalarda, anti-adalimumab antikoru gelişme oranı %3 olmuştur.

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

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 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 ≥ %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 sonlanım noktaları, 8. haftada KMS'ye göre klinik remisyon (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] **6. haftada maksimum 160 mg / 7. haftada plasebo** N=30	**Adalimumab[b,c]** **0. haftada ve 1. haftada maksimum 160 mg** 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 ≥ %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 Etkililik Sonuçları

	Adalimumab[a] **İki haftada bir maksimum 40 mg** N=31	**Adalimumab[b]** **Her haftada maksimum 40 mg** 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 PÜKAİye göre klinik remisyon (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 remisyon	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 remisyon	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 A 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.

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 jüvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkütan olarak 24 mg/m^2 (maksimum 40 mg'a kadar) 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/m^2 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 6,0±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/m^2 (maksimum 40 mg'a kadar) 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 8,0 ± 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'a kadar) 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 psoriyazis, jüvenil 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 (±SD) serum adalimumab çukur konsantrasyonları, ≥ 40 kg olan hastalar (160/80 mg) için 15,7 ± 6,6 mikrogram/mL ve < 40 kg olan hastalar (80/40 mg) için 10,6 ± 6,1 mikrogram/mL olarak belirlenmiştir.

Randomize edildikleri tedavi grubunda kalan hastalar için, 52. haftadaki ortalama (±SD) serum adalimumab çukur konsantrasyonları, standart doz grubu için 9,5±5,6 mikrogram/mL ve düşük doz grubu için 3,5±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 yükseltilen hastalar için, 52. haftada adalimumabın ortalama (±SD) serum konsantrasyonları 15,3 ± 11,4 mikrogram/mL (40/20 mg, haftalık) ve 6,7 ± 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 61 dayalı dozlamanın subkütan uygulamasının ardından 52. haftada ortalama kararlı durum serum adalimumab dip konsantrasyonu 5,01±3,28 -mikrogram/mL olmuştur. Her hafta

0,6 mg/kg (maksimum 40 mg) alan hastalar için 52. haftada ortalama (±SD) kararlı durum serum adalimumab dip konsantrasyonu 15,7±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, jüvenil 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 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 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.

Doğrulsallık/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 karsinojenisite çalışmaları ne de fertilite ve postnatal toksisite için standart değerlendirme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

8. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Sukroz
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su
Gerektiğinde pH ayarlamak için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit kullanılır.

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2º-8ºC'de buzdolabında saklanmalıdır. Işıktan korumak için enjektör kullanım anına kadar kutusunda muhafaza edilmelidir. Dondurulmamalıdır.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Floropolimer bariyer film kaplı (FluroTec) bromobutil piston (lateks içermez) tıpa ile kapatılmış, sabit 29 gauge (0.5 inç) iğneli kullanıma hazır tip I cam 1 mL şırınga içinde 0.4 ml koruyucu içermeyen enjeksiyon çözeltisi.

Ambalaj boyutları: PVC/PE blister içinde paketlenmiş, 1, 2 veya 6 alkollü ped ile birlikte 1, 2 veya 6 kullanıma hazır enjektör.

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

SİMLANDİ 40 mg/0.4 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak içindir. Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması ve uygun enjeksiyon tekniğinin hastaya yeterince öğretilmesinden sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta SİMLANDİ enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyallar "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

9. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No:4
34467 Maslak / Sarıyer / İstanbul
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

10. RUHSAT NUMARASI

2024/592

11. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

12. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ