

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMGEVİTA 40 mg/0,8 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem

UYARI

Diğer TNF blokerlerinde olduğu gibi, adalimumab kullanan hastalarda (klinikte sıklıkla yaygın veya akciğer dışı tutulum gösterenler de dahil) tüberküloz vakaları gözlenmiştir. Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa AMGEVİTA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

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

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı (yeterli miktarda)

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril

Enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır kalem.

Berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

AMGEVİTA, 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 alınmadığında.
- önceden metotreksat tedavisi almamış erişkin hastalarda şiddetli, aktif ve progresif romatoid artrit tedavisinde.

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

AMGEVİTA metotreksat ile kombinasyon halinde kullanıldığında röntgen ile ölçülen eklem hasarının progresyon hızını azaltır ve fiziksel fonksiyonu iyileştirir.

Jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

Bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca karşı yetersiz yanıt alınan 2-17 yaşları arasındaki çocuklar ve adolesanlarda AMGEVİTA, metotreksat ile kombinasyon halinde, aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tedavisi için endikedir. AMGEVİTA metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (monoterapide etkililik için bkz. bölüm 5.1). Adalimumab, 2 yaşından küçük hastalarda araştırılmamıştır.

Entezit ile ilişkili artrit

AMGEVİTA, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren veya intolerans gösteren, 6 yaş ve üstü hastalarda aktif entezit ile ilişkili artrit tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

Aksiyal spondiloartrit

Ankilozan spondilit (AS)

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

Radyografik AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit

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

Psöriyatik artrit

AMGEVİTA, hastalığı modifiye edici daha önce uygulanan anti-romatizmal ilaç tedavisine yeterli cevap alınamayan, aktif ve progresif psöriyatik artritli erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

AMGEVİTA hastalığının poliartiküler simetrik alt tiplerinin bulunduğu hastalarda röntgenle ölçülen periferik eklem hasarının progresyon hızını azaltır (bkz bölüm 5.1) ve fiziksel fonksiyonu iyileştirir.

Psöriyazis

AMGEVİTA, erişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik tedaviler ile cevap alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda, orta şiddette veya şiddetli plak psöriyazis tedavisinde kullanılır.

Pediyatrik plak psöriyazis

AMGEVİTA, 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)

AMGEVİTA, konvansiyonel sistemik HS tedavisine yeterli yanıt vermeyen erişkin hastalarda, orta şiddette veya şiddetli hidradenitis suppurativa (akne inversa) tedavisi için endikedir.

Crohn hastalığı

AMGEVİTA, bir kortikosteroid ve/veya bir immünosupresan ile yapılan tedaviye, uygun doz ve sürelerde kullanıldığı halde yanıt vermeyen veya bu tip tedavilere intolerans gösteren ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalarda orta ila şiddetli derecedeki aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

AMGEVİTA, primer beslenme tedavisi, bir kortikosterid ve bir immünomodülatör içeren konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt vermeyen veya bu tip tedavilere intolerans gösteren ya da kontrendikasyon bulunan pediyatrik hastalarda (6 yaşından itibaren) orta ila şiddetli derecede aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit

AMGEVİTA, kortikosteroidler ve 6-merkaptopurin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi konvansiyonel tedavilere yeterli yanıt vermeyen veya bu tip tedavilere intolerans gösteren ya da bu tedavilerin kontrendike olduğu erişkin hastalarda orta ila şiddetli derecedeki aktif ülseratif kolit tedavisinde endikedir.

Üveit

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

Pediyatrik Üveit

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

AMGEVİTA tedavisi, AMGEVİTA'nın endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologlara, AMGEVİTA ile tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmana danışmaları önerilir (bkz. bölüm 4.4). AMGEVİTA ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilmelidir.

Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması koşuluyla ve uygun enjeksiyon tekniği yeterince öğretildikten sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta AMGEVİTA enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

AMGEVİTA tedavisi sırasında, diğer eşzamanlı tedaviler (örn. kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanlar) optimize edilmelidir.

Pozoloji

Romatoid artrit

Romatoid artriti olan erişkin hastalar için önerilen AMGEVİTA dozu, subkutan enjeksiyonla tek doz olarak iki haftada bir uygulanan 40 mg adalimumabtır. AMGEVİTA ile tedavi sırasında metotreksata devam edilmelidir.

AMGEVİTA tedavisi sırasında, glukokortikoidler, salisilatlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ya da analjezik ilaçlara devam edilebilir. Metotreksat dışındaki hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların kombinasyonu ile ilgili olarak bkz. bölüm 4.4 ve 5.1.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

AMGEVİTA ile monoterapi sırasında, iki haftada bir 40 mg AMGEVİTA tedavisine verdikleri yanıtta azalma meydana gelen bazı hastalarda, adalimumab dozunun haftada bir defa 40 mg veya iki haftada bir 80 mg'a yükseltilmesi faydalı olabilir.

Mevcut veriler klinik yanıt çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu süre içinde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam etme durumu yeniden değerlendirilmelidir.

Doza ara verilmesi

Ameliyat öncesi veya ciddi bir enfeksiyon oluşması gibi durumlarda doza ara verilmesi gerekebilir.

Mevcut verilerden hareketle tedaviye 70 gün veya daha uzun süre ara verildikten sonra AMGEVİTA tedavisine tekrar başlanmasının, tedavi kesilmeden önceki aynı ölçüde klinik yanıt ve benzer güvenlik profili ile sonuçlanması beklenir.

Ankilozan spondilit, radyografik AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit ve psöriyatik artrit

Ankilozan spondiliti, radyografik AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit veya psöriyatik artrit olan hastalar için önerilen AMGEVİTA dozu, iki haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla tek doz olarak uygulanan 40 mg adalimumabtır.

Mevcut veriler klinik yanıt çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu süre içinde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam kararı değerlendirilmelidir.

Psöriyazis

Erişkin hastalar için önerilen AMGEVİTA dozu, subkutan enjeksiyon yoluyla 80 mg başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir subkutan yoldan verilen 40 mg'dır.

16 hafta içinde yanıt vermeyen hastalarda tedaviye devam etme durumu tekrar dikkatle değerlendirilmelidir.

İki haftada bir 40 mg AMGEVİTA'ya yetersiz yanıt veren hastalar, 16 haftanın sonrasında dozun haftada bir kez 40 mg veya iki haftada bir 80 mg'a çıkarılmasından yarar sağlayabilir. Doz artırıldıktan sonra yetersiz yanıt veren bir hastada haftalık 40 mg veya iki haftada bir 80 mg'lık tedaviye devam etmenin yararları ve riskleri tekrar dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 5.1). Haftalık 40 mg veya iki haftada bir 80 mg ile yeterli cevaba ulaşırsa, sonrasında doz iki haftada bir 40 mg'a düşürülebilir.

Hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS) hastası erişkin hastalar için önerilen AMGEVİTA doz rejimi, ilk olarak 1 günde 160 mg (bir günde 40 mg'lık dört enjeksiyon) ya da birbunun izleyen iki günde

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvendi Elektronik İmza ve Yürürlük Durumları <http://www.guvenliimza.com.tr> adresinden kontrol edilebilir.

40 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde verilen) ve bunun ardından iki hafta sonra 15. günde 80 mg'dır (bir günde 40 mg'lık iki enjeksiyon şeklinde verilen). İki hafta sonra (29. gün), tedaviye haftada bir kez 40 mg veya iki haftada bir kez 80 mg (bir günde iki 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir) dozla devam edilir. Gerekli görülmesi halinde, AMGEVİTA tedavisi sırasında antibiyotiklere devam edilebilir. AMGEVİTA tedavisi sırasında hastanın, HS lezyonlarını her gün topikal antiseptik kullanarak temizlemesi önerilmektedir.

Bu süre zarfında yeterli klinik yanıt vermeyen bir hastada, tedavinin 12. haftadan sonra sürdürülmesi dikkatli bir şekilde yeniden değerlendirilmelidir.

Tedaviye ara verilmesi durumunda, AMGEVİTA tedavisine haftada bir kez 40 mg veya iki haftada bir kez 80 mg dozda tekrar başlanabilir (bkz. bölüm 5.1).

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

Crohn Hastalığı

Orta ila şiddetli derecede Crohn hastalığı için erişkin hastalarda önerilen AMGEVİTA indüksiyon doz rejimi 0. haftada 80 mg ve bunu takiben 2. haftada 40 mg'dır. Daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, 0. haftada 160 mg'lık bir doz (bir günde dört 40 mg'lık enjeksiyon olarak ya da ardışık iki gün içinde günde iki 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir), 2. hafta için 80 mg şeklinde bir rejim (bir günde iki 40 mg'lık enjeksiyon olarak verilir), indüksiyon sırasında ortaya çıkacak olan advers olay risklerinin daha yüksek olacağı dikkate alınarak kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra önerilen doz iki haftada bir subkutan enjeksiyonla uygulanan 40 mg'dır. Alternatif olarak, bir hastada AMGEVİTA tedavisi kesildiğinde hastalığın belirti ve bulguları nüks ederse AMGEVİTA tekrar uygulanabilir. Bir önceki dozdan 8 hafta sonra tekrar uygulamaya dair deneyim azdır.

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

İki haftada bir 40 mg AMGEVİTA'ya verdikleri yanıtta azalma olan bazı hastalar, AMGEVİTA dozunun haftada bir 40 mg veya iki haftada bir 80 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Tedaviye 4. haftaya dek cevap vermeyen bazı hastalarda idame tedavisine 12 hafta boyunca devam edilmesi yararlı olabilir. Bu süre zarfında tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedaviye devam etme durumu dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir.

Ülseratif kolit

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

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

İki haftada bir 40 mg AMGEVİTA'ya verdikleri yanıtta azalma olan bazı hastalar, AMGEVİTA dozunun haftada bir 40 mg veya iki haftada bir 80 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Mevcut veriler klinik yanıtta çoğunlukla 2-8 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını gösterir. Bu süre zarfında yanıt vermeyen hastalarda AMGEVİTA tedavisine devam edilmemelidir.

Üveit

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

Uygulama şekli:

AMGEVİTA subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Detaylı uygulama şekli, ambalajın içindeki kullanma talimatında sunulmaktadır.

AMGEVİTA, farklı yitilik ve formlarda da mevcuttur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Jüvenil idiyopatik artrit

2 yaş ve üzerinde poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artriti olan 2 yaş üzeri hastalar için önerilen AMGEVİTA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 1). AMGEVİTA, subkutan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır.

Tablo 1: Poliartiküler Jüvenil İdiyopatik Artriti Olan Hastalar İçin AMGEVİTA Dozu

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

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

Bu endikasyonda 2 yaşından küçük hastalarda AMGEVİTA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

Entezit ile ilişkili artrit

Entezitle ilişkili artriti olan 6 yaş ve üzerindeki hastalar için nerilen AMGEVİTA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 2). AMGEVİTA, subkutan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir uygulanır.

Tablo 2: Entezit ile İlişkili Artriti Olan Hastalar İçin AMGEVİTA Dozu

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

AMGEVİTA ile entezit ile ilişkili artriti olan 6 yaşından küçük hastalarda çalışma yapılmamıştır.

Pediyatrik plak psöriyazis

Pediyatrik plak psöriyazisli 4-17 yaş arasındaki hastalar için nerilen AMGEVİTA dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 3). AMGEVİTA, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Tablo 3: Plak Psöriyazisi Olan Pediyatrik Hastalar İçin AMGEVİTA Dozu

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

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

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

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

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

Pediyatrik Crohn Hastalığı

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

Tablo 4: Crohn Hastalığı Olan Pediyatrik Hastalar İçin AMGEVİTA Dozu

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

Tedaviye yetersiz yanıt veren hastalarda dozun yükseltilmesi yarar sağlayabilir:

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

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

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

Pediyatrik Üveit

2 yaşından itibaren üveit hastası çocuklar için önerilen AMGEVİTA dozu vücut ağırlığına dayanmaktadır (Tablo 5). AMGEVİTA, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

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

Tablo 5: Üveiti Olan Pediyatrik Hastalar İçin AMGEVİTA 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

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

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

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

AMGEVİTA, bireysel tedavi ihtiyaçlarına bağlı olarak diğer yitilikler ve/veya formlarda da bulunabilir.

Pediyatrik ülseratif kolit

AMGEVİTA'nın 4-17 yaşındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuyla ilgili veri yoktur. AMGEVİTA 4 yaşından küçük çocuklarda bu endikasyon için kullanılmaz.

Psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit dahil aksiyal spondiloartrit

AMGEVİTA pediyatrik popülasyonda ankilozan spondilit ve psöriyatik artrit endikasyonları için kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

AMGEVİTA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi AMGEVİTA için de potansiyel immunojenisite riski söz konusudur.

Enfeksiyonlar

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

AMGEVİTA tedavisi, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar başlatılmamalıdır. Tüberküloza maruz kalan hastalarda veya tüberküloz veya endemik mikoz (histoplazmoz, koksidiyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek bölgelere seyahat eden hastalarda, AMGEVİTA tedavisi başlatılmadan önce yarar/risk oranı dikkatle tartılmalıdır (bakınız Diğer fırsatçı enfeksiyonlar).

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

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

Ciddi enfeksiyonlar

TNF alfa blokeri ilaçlarla tedavi olan hastalarda legionella ve listeria'yı da içeren bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal (yaygın veya akciğer dışı histoplazmoz, aspergilloz,

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

Adalimumab dahil TNF alfa antagonisti kullanan hastalarda, sepsis, kandidiyazis, ve pnömosistiz bildirilmiştir. Ciddi enfeksiyonların birçoğu, eş zamanlı immünoşüpresif tedavi alan hastalarda görölmüştür, bu da mevcut hastalıklarına ek olarak enfeksiyonlara karşı yatkınlığa yol açabilmektedir.

Klinik çalışmalarda adalimumab almakta olan hastalarda ciddi enfeksiyon riskinin artmış olduğu gösterilmiştir ve pazarlama sonrası dönemdeki bildirimler de bu bulguyu desteklemektedir. Bunlardan özellikle önem taşıyanları pnömoni, piyelonefrit, septik artrit ve septisemi gibi enfeksiyonlardır.

Tüberküloz

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

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

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

Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa AMGEVİTA tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Aşağıda belirtilen durumlarda tedavinin fayda/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

Adalimumab uygulanan hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar dahil fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar, TNF-bloke edici ajan uygulanan hastalarda her zaman teşhis edilememiştir, bu da uygun tedavinin gecikmesine ve bazen fatal olgulara neden olmuştur.

TNF bloke edici ajan uygulanan hastalar, histoplazmoz, koksidiyomikoz, blastomikoz, aspergilloz, kandidiyazis ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Ateş, kırgınlık, kilo kaybı, terleme, öksürük, dispne ve/veya pulmoner infiltratlar gibi bulgu ve semptomlar ya da eşzamanlı şok ile birlikte veya şok olmaksızın diğer ciddi bir sistemik hastalık gelişen hastalarda invaziv fungal enfeksiyondan şüphelenilmeli ve AMGEVİTA uygulaması derhal kesilmelidir.

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

Hepatit B reaktivasyonu

Adalimumab dahil, TNF blokleri kullanan ve hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan hastalarda (örn. yüzeysel antijen pozitif) hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı olgular fatal

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.tjck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Bu belge elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın yoruma kapalı olduğu ve UYKU'nun 5622 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile değiştirilmiştir.

edilen hastalarda lösemi olguları bildirilmiştir. Uzun bir geçmişe sahip, yüksek derecede aktif, enflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında, arka planda lenfoma ve lösemi varlığı riski artmaktadır; bu durum ise risk tahminini zorlaştırmaktadır. Günümüzdeki bilgiler ışığında, bir TNF-antagonisti ile tedavi edilen hastalarda olası bir lenfoma ya da diğer malignitelerin gelişme riski dışlanamamaktadır.

Pazarlama sonrası dönemdeki adalimumab dahil TNF- blokerleri ile tedavi edilen (tedavi başlangıcı ≤ 18 yaş) çocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına dek olanlar) arasında, bazıları ölümcül olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı lenfomaydı. Diğer vakalar, genellikle immünosupresyon ile bağlantılı nadir maligniteler de dahil olmak üzere, çeşitli diğer malignitelerdi. TNF- blokerleri ile tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde malignite gelişmesi riski göz ardı edilemez.

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

AMGEVİTA 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 AMGEVİTA tedavisi değerlendirilirken daha dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

AMGEVİTA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar, özellikle geniş kapsamlı immünosupresif tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan psöriyazis hastaları, non-melanoma cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Adalimumab dahil TNF-blokerleri ile tedavi edilen hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

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

Bir başka anti-TNF ajanı olan infliksimab ile yapılan tespit amaçlı bir klinik çalışmada, orta ila şiddetli derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda, kontrol grubu hastalar ile karşılaştırıldığında, infliksimab uygulanan hasta grubunda daha çok akciğer veya baş ve boyunda olmak üzere maligniteler bildirilmiştir. Bütün hastalarda yoğun sigara içme hikayesi vardı. Bu nedenle, KOAH hastalarında ve yoğun sigara kullanımı nedeniyle malignite riski daha yüksek olan hastalarda herhangi bir TNF blokeri kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

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

Hematolojik reaksiyonlar

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

Aşılamalar

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

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

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

Konjestif kalp yetmezliği

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

Otoimmün süreçler

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

TNF-blokerleri ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların birlikte uygulanması
Anakinra ve başka bir TNF blokeri olan etanerseptin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyonlar görülmüş ve tek başına etanersept kullanımına göre ek bir yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra kombinasyon tedavisinde görülen advers olayların doğası nedeniyle, anakinra ve diğer TNF blokerlerinin kombinasyonundan benzeri toksisiteler 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 abatacept) ya da diğer TNF blokerleriyle eş zamanlı kullanımı, olası enfeksiyon riski artışı ve diğer farmakolojik etkileşimler nedeniyle önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Cerrahi

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

İnce barsak obstrüksiyonu

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamayan durumlarda, ameliyat gerektirebilecek sabit fibrotik striktür varlığı düşünülebilir. Mevcut veriler, adalimumabın striktürlere neden olmadığını veya şiddetlendirmedini öne sürmektedir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 0,8 mL’inde 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında “sodyum” içermediği kabul edilebilir.

Geriatrik kullanım

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

Adalimumab ile tedavi edilen vakalarda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı 65 yaş üzeri (%3.7) vakalarda, 65 yaş ve altındaki yaşlardaki (%1,5) vakalara göre daha yüksektir. Bazı vakalar ölüm ile sonuçlanmıştır. Genellikle yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için yaşlılar tedavi edilirken dikkat edilmelidir.

Pediyatrik kullanım

Adalimumab ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Abatasept: Anti-TNF ajanları, abataseptin advers/toksik etkisini artırabilir. Eşzamanlı kullanım sırasında ciddi enfeksiyon riskinde artış bildirilmiştir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Anakinra: Anti-TNF ajanları, anakinranın advers/toksik etkisini artırabilir. Eşzamanlı kullanım sırasında ciddi enfeksiyon riskinde artış bildirilmiştir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Barisitinib: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçların (DMARD) advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

BCG (İntravezikal): İmmünoşüpresanlar, Bacillus Calmette-Guerin (BCG)'nin (intravezikal) terapötik etkisini azaltabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Belimumab: Monoklonal antikorlar, belimumabın advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Kanakinumab: Anti-TNF ajanları, kanakinumabın advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, ciddi enfeksiyon ve/veya nötropeni riski artabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Sertolizumab Pegol: Anti-TNF ajanları, sertolizumab pegolün immünoşüpresif etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Coccidioides immitis Deri Testi: İmmünoşüpresanlar, Coccidioides immitis deri testinin tanısal etkisini azaltabilir. Tedavi izlenmelidir.

Siklosporin (Sistemik): Adalimumab, siklosporinin (sistemik) serum konsantrasyonunu azaltabilir. Tedavi izlenmelidir.

Denosumab: İmmünoşüpresanların advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, ciddi enfeksiyon riski artabilir. Tedavi izlenmelidir.

Ekinezya: İmmünoşüpresanların terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi modifikasyonu düşünülmelidir.

Fingolimod: İmmünoşüpresanlar, fingolimodun immünoşüpresif etkisini artırabilir. Yönetim: Mümkün olduğunda, fingolimod ve diğer immünoşüpresanların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte kullanıldıklarında, hastalar ek immünoşüpresan etkiler (örneğin enfeksiyonlar) açısından yakından izlenmelidir. Tedavi modifikasyonu düşünülmelidir.

Bu belge (ve diğer belgeler) sadece bilgilendirme amaçlıdır. İlaç kullanımı için doktorunuza danışınız. Kontrol adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın do rulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1A×Q3NR

İnfliksımab: Adalımumab, infliksımabın immünosüpresif etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Leflunomid: İmmünosüpresanlar, leflunomidin advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, pansitopeni, agranülositoz ve/veya trombositopeni gibi hematolojik toksisite riski artabilir. Yönetim: Diğer immünosüpresanların uygulandığı hastalarda leflunomid yükleme dozunun kullanılmaması düşünülmelidir. Hem leflunomid hem de bir başka immünosüpresan alan hastalar kemik iliği baskılanması açısından en az ayda bir kez izlenmelidir. Tedavi modifikasyonu düşünülmelidir.

Natalizumab: İmmünosüpresanlar, natalizumabın advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, eşzamanlı enfeksiyon riski artabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Nivolumab: İmmünosüpresanlar, nivolumabın terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi modifikasyonu düşünülmelidir.

Okrelizumab: İmmünosüpresanların immünosüpresif etkisini artırabilir. Tedavi izlenmelidir.

Pidotimod: İmmünosüpresanlar, pidotimodun terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi izlenmelidir.

Pimekrolimus: İmmünosüpresanların advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Rilonasept: Anti-TNF ajanları, rilonaseptin advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Roflumilast: İmmünosüpresanların immünosüpresif etkisini artırabilir. Tedavi modifikasyonu düşünülmelidir.

Sipulösel-T: İmmünosüpresanlar, sipulösel-T'nin terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi izlenmelidir.

Takrolimus (Topikal): İmmünosüpresanların advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Tertomotid: İmmünosüpresanlar, tertomotidin terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi izlenmelidir.

Teofilin Türevleri: Adalımumab, teofilin türevlerinin serum konsantrasyonunu azaltabilir. İstisnalar: Difilin. Tedavi izlenmelidir.

Tiopürin Analogları: Anti-TNF ajanları, tiopürin analoglarının advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, T hücreli non-Hodgkin lenfoma (hepatosplenik T hücreli lenfoma dahil) riski artabilir. Tedavi izlenmelidir.

Tosilizumab: Anti-TNF ajanlarının immünoşüpresif etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Tofasitinib: Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARD), tofasitinibin advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Trastuzumab: İmmünoşüpresanların nötropenik etkisini artırabilir. Tedavi izlenmelidir.

Aşılar (İnaktive): İmmünoşüpresanlar, aşıların (inaktive) terapötik etkisini azaltabilir. Aşının etkililiği azalabilir. İmmünoşüpresan başlatılmadan en az 2 hafta önce yaşa uygun tüm aşılar tamamlanmalıdır. İmmünoşüpresan tedavisi sırasında aşı yapıldığı takdirde, immünoşüpresan bırakıldıktan en az 3 ay sonra aşı tekrarlanmalıdır. Tedavi modifikasyonu düşünülmalıdır.

Aşılar (Canlı): İmmünoşüpresanlar, aşıların (canlı) advers/toksik etkisini artırabilir. Canlı organizma aşılarının immünoşüpresanlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır; canlı atenüe aşılar immünoşüpresan tedavisinden sonra en az 3 ay boyunca uygulanmamalıdır. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Vedolizumab: Anti-TNF ajanları, vedolizumabın advers/toksik etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Varfarin: Adalimumab, varfarinin serum konsantrasyonunu azaltabilir. Tedavi izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda AMGEVİTA ile ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

AMGEVİTA ile bu hasta popülasyonlarında çalışma yapılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

AMGEVİTA ile bu hasta popülasyonlarında çalışma yapılmamıştır.

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 AMGEVİTA enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle devam etmeleri kesinlikle önerilmektedir.

Gebelik dönemi

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

Bir prospektif kohort çalışmasında, en az ilk trimester sırasında adalimumab ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) veya Crohn hastalığı (CH) olan 257 kadın ve adalimumab ile tedavi edilmemiş RA veya CH olan 120 kadın kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın primer 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.

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 immüoglobülin G proteinleri, intestinal proteolize uğrar ve düşük biyoyararlanıma sahiptir. Anne sütü ile beslenen yeni doğanlara/bebeklere etkisi beklenmemektedir. Sonuç olarak, AMGEVİTA emzirme dönemi boyunca kullanılabilir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

Üreme Yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

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

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

Pediyatrik popülasyon

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

İstenmeyen etkiler

Hem klinik, hem de laboratuvar pivotal çalışmalarda nedensel olarak en az olasılıkla adalimumaba bağlı olan advers olaylar aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklık derecesine göre gösterilmektedir:

(çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), nadir ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve bilinmeyen (mevcut verilerle tahmin edilemez). Her sıklık derecesi grubundaki, istenmeyen olaylar, olayın şiddet düzeyinde azalma sırasına göre listelenmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyon listesi, çeşitli endikasyonlar arasında en sık görülme frekansını göstermektedir.

Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile İstenmeyen etkiler bölümlerinde daha fazla bilgi olması durumunda, sistem organ sınıfı başlığında asteriks (*) işareti belirtilmiştir.

Tablo 6: İstenmeyen Etkilerin Listesi

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar*	Çok yaygın	Solunum yolu enfeksiyonları (alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, sinüzit, farenjit, nazofarenjit ve herpes virüsüne bağlı pnömoni dahil)
	Yaygın	Sistemik enfeksiyonlar (sepsis, kandidiyaz ve influenza dahil), İntestinal enfeksiyonlar (viral gastroenterit dahil), Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (paronişi, selülit, impetigo, nekrotizan fasiit ve herpes zoster dahil), Kulak enfeksiyonları, Oral enfeksiyonlar (herpes simpleks, oral herpes ve diş enfeksiyonları dahil), Reproduktif sistem enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), Üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), Fungal enfeksiyonlar, Eklem enfeksiyonları
	Yaygın olmayan	Nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), Fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidiyomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avium kompleks enfeksiyonunu kapsar), Bakteriyel enfeksiyonlar, Göz enfeksiyonları, Divertikülit ¹⁾
Selim ve habis neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)*	Yaygın	Selim neoplazma, Melanom hariç cilt kanserleri (bazal hücreli karsinomayı ve skuamoz hücreli karsinomayı kapsar)
	Yaygın olmayan	Lenfoma**, Solid organ neoplazması (meme kanseri, akciğer neoplazması ve tiroid neoplazması dahil), Melanom** Lösemi ¹⁾

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://cbs.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Doküman doğrulama kodu : 1YnUyYnUvRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
	Bilinmiyor	Hepatosplenik T hücre lenfoması ¹⁾ , Merkel hücre karsinomu (nöroendokrin cilt karsinomu) ¹⁾
Kan ve lenf sistemi hastalıkları*	Çok yaygın	Lökopeni (nötropeni ve agranülositoz dahil), Anemi
	Yaygın	Lökositoz, Trombositopeni
	Yaygın olmayan	İdiyopatik trombositopenik purpura
	Seyrek	Pansitopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları *	Yaygın	Aşırı duyarlılık, Alerjiler (mevsimsel alerji dahil)
	Yaygın olmayan	Sarkoidoz ¹⁾ , Vaskülit
	Seyrek	Anafilaksi ¹⁾
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Yükselmiş lipid değerleri
	Yaygın	Hipokalemi, Ürik asit değerlerinde artış, Anormal kan sodyum değerleri, Hipokalsemi, Hiperglisemi, Hipofosfatemi, Dehidratasyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Duygu durum değişiklikleri (depresyon dahil), Anksiyete, İnsomnia
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, Demyelinizan hastalıklar (örn. optik nörit, Guillain-Barré sendromu) ¹⁾
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bozukluğu, Konjunktivit, Blefarit, Gözde şişme
	Yaygın olmayan	Diplopi
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Vertigo
	Yaygın olmayan	Sağırılık, Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar*	Yaygın	Taşikardi
	Yaygın olmayan	Miyokard infarktüsü ¹⁾ , Aritmi, Konjestif kalp yetmezliği
	Seyrek	Kardiyak arrest

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile elektronik olarak imzalandı ve doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AXQ3NR

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon, Flushing, Hematom
	Yaygın olmayan	Aortik anevrizma, Vasküler arteriyel oklüzyon, Tromboflebit
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar*	Yaygın	Astım, Dispne, Öksürük
	Yaygın olmayan	Pulmoner embolizm ¹⁾ , İnterstisyel akciğer hastalığı, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Pnömoni, Plevral efüzyon ¹⁾
	Seyrek	Pulmoner fibrosis ¹⁾
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Abdominal ağrı, Bulantı ve kusma
	Yaygın	GI hemoraji, Dispepsi, Gastroözofajeal reflü hastalığı, Sicca sendromu
	Yaygın olmayan	Pankreatit, Disfaji, Yüz ödemi
	Seyrek	İntestinal perforasyon ¹⁾
Hepatobilyer hastalıklar *	Çok yaygın	Karaciğer enzimlerinin artması
	Yaygın olmayan	Kolesistit ve kolelitiyazis, Hepatik steatoz, Bilirubin değerlerinde artış
	Seyrek	Hepatit, Hepatit B enfeksiyonunun tekrarlaması ¹⁾ , Otoimmün hepatit ¹⁾
	Bilinmiyor	Karaciğer yetmezliği ¹⁾
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü (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⁾ , Pruritus
	Yaygın olmayan	Gece terlemesi, Skar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
	Seyrek	Eritema multiforme ¹⁾ , Stevens-Johnson sendromu ¹⁾ , Anjioödem ¹⁾ , Kütanöz vaskülit ¹⁾ ,
	Bilinmiyor	Dermatomiyosit semptomlarının kötüleşmesi ¹⁾
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı
	Yaygın	Kas spazmları (kan kreatin fosfokinaz değerlerinin artışı dahil)
	Yaygın olmayan	Rabdomiyoliz, Sistemik lupus eritematozis
	Seyrek	Lupus benzeri sendrom ¹⁾
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	Renal yetmezlik, Hematüri
	Yaygın olmayan	Noktüri
Reprodüktif sistem ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Erektile disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*	Çok yaygın	Enjeksiyon yerinde reaksiyon (enjeksiyon yeri eritemi dahil)
	Yaygın	Göğüs ağrısı, Ödem, Pireksi ¹⁾
	Yaygın olmayan	Enflamasyon
Laboratuvar tetkikleri*	Yaygın	Koagülasyon ve kanama bozuklukları (uzamış aktive kısmi tromboplastin süresi dahil), Pozitif oto antikor testi (çift sarmal DNA antikor dahil), Yükselmiş kan laktat dehidrojenaz düzeyleri
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Yaygın	Yara yerinde iyileşmede gecikme

* Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8’de daha fazla bilgi vardır

** Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir

¹⁾ Spontan bildirilmiş veriler dahildir

Hidradenitis suppurativa

Haftada bir kez adalimumab uygulanarak tedavi edilen HS hastaları için güvenlik profili, adalimumab’ın güvenlik profili ile tutarlılık gösterir.

Üveit

Adalimumab ile iki haftada bir uygulanan üveit hastalarındaki güvenlilik profili adalimumab’ın bilinen güvenlilik profili ile tutarlı olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

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

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal 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 bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Enfeksiyonlar

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı, adalimumab ile tedavi edilen erişkin ve çocuklarda hasta yılı başına 1,51, plasebo ve aktif kontrol ajanı ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1,46 olmuştur. Enfeksiyonlar primer olarak nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit olmuştur. Hastaların çoğu enfeksiyon iyileştikten sonra 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 yürütülen kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar (nadiren ortaya çıkan fatal enfeksiyonlar dahil) arasında tüberküloz (miliyer ve akciğer dışı yerleşimler dahil) ve invazif fırsatçı enfeksiyonlar (örn. dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis, pneumocystis carinii pnömonisi, aspergillozis ve listeriyozis) bulunmaktadır. Tüberküloz olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk sekiz ay içerisinde görülmüştür ve latent hastalığın yeniden ortaya çıkışını yansıtabilirler.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Jüvenil idiyopatik artrit hastalarındaki bir adalimumab çalışması sırasında 2 ila 17 yaşları arasındaki 655,6 hasta yılına maruz kalan 249 hastada malignite gözlenmemiştir.

Buna ilaveten, pediyatrik Crohn hastalığı hastalarındaki bir adalimumab çalışması sırasında 498,1 hasta yılına maruz kalan 192 pediyatrik hastada hiçbir malignite gözlenmemiştir. Kronik plak psöriyazis tanımlı pediyatrik hastaların yer aldığı bir adalimumab çalışması sırasında, 80.0 hasta yılı maruziyet kaydedilen 77 pediyatrik hastada hiçbir malignite gözlenmemiştir.

Erişkin orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak ankilozan spondilit kanıtı bulunmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis ve hidradenitis suppurativa ve üveit hastalarında yürütülen en az 12 haftalık pivotal adalimumab çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında, lenfoma ve melanoma-dışı cilt kanseri dışındaki maligniteler, adalimumab tedavisindeki 5.291 hastada 1.000 hasta yılı başına 6,8 (4,4-10,5) oranında (%95 güven aralığı); buna karşın 3.444 kontrol hastasında 1.000 hasta yılı başına 6,3 (3,4-11,8) oranında gözlenmiştir (medyan tedavi süresi adalimumab için 4,0 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 3,8 ay idi).

Melanoma dışı cilt kanserlerinin oranı (%95 güven aralığı), adalimumab tedavisindeki hastalarda 1.000 hasta yılı başına 8,8 (6,0-13,0) , kontrol hastalarında ise 1.000 hasta yılı başına 3,2 (1,3-7,6) olmuştur. Bu cilt kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomların oluşma oranı (%95 güven aralığı), adalimumab tedavisindeki hastalarda 1.000 hasta yılı başına 2,7 (1,4-5,4), kontrol hastalarında 1.000 hasta yılı başına 0,6 (0,1-4,5) oranında ortaya çıkmıştır. Lenfomaların oranı (%95 güven aralığı), adalimumab tedavisindeki hastalarda 1.000 hasta yılı başına 0,7 (0,2, 2,7), kontrol hastalarında da 1.000 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, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 8,5'dir. Melanoma dışı cilt kanserlerinin gözlemlenen oranı, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 9,6 ve lenfoma için gözlemlenen oranı, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 1,3'dir.

Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası tecrübelerle göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında, raporlanan malignite oranı, 1.000 hasta yılı başına ortalama 2,7'dir. Bildirilen melanoma dışı cilt kanserleri ve lenfomaların oranı 1.000 hasta yılı başına ortalama 0,2 ve 0,3'dir (bkz. bölüm 4.4).

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

Otoantikörler

I-V numaralı romatoid artrit çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikör testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda 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, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarında adalimumab ile tedavi edilen 3.441 hastadan ikisinde yeni başlayan lupusa benzer sendromu düşündürülen klinik belirtiler gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya merkez sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

Hepatobiliyer olaylar

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

Adalimumab ile plak psöriyazis hastalarında yürütülen 12 ila 24 hafta aralığında kontrol periyodu olan Faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda adalimumab ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde ALT yükselmeleri $\geq 3 \times$ NÜS iken, kontrol tedavisi grubunda bu oran %1,8'dir.

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

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

Dozu vücut ağırlığına göre ayarlanan ve 52 haftaya varan bir süre boyunca uygulanan indüksiyon tedavisini takiben, vücut ağırlığına göre ayarlanmış iki idame dozu rejiminin Crohn hastalığı olan pediatrik hastalardaki etkililik ve güvenliliğin değerlendirildiği adalimumab ile yapılan Faz 3 çalışmada hastaların %2,6'sında (5/192) ALT düzeyleri $\geq 3 \times \text{NÜS}$ şeklinde artışlar ortaya çıkmış ve söz konusu hastaların 4'ünü, başlangıçta eş zamanlı olarak immünosupresan ilaçlar kullanan hastalar oluşturmuştur.

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

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

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

Azatioprin/6-merkaptopürin ile eş zamanlı tedavi

Erişkin Crohn hastalarında yapılan çalışmalarda, adalimumabın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında, adalimumab ve azatioprin/6-merkaptopürin kombinasyonunda daha yüksek malignite olasılığı ve ciddi enfeksiyona bağlı yan etkiler görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında doz kısıtlayıcı toksisite gözlenmemiştir. Değerlendirilen en yüksek doz düzeyi 10 mg/kg'lık multipl intravenöz dozlar olup önerilen dozun yaklaşık 2,5 katıdır.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinde kontrol edilebilir. Bu belge elektronik ortamda TUFAM'dan talep edilmiş olup, yasal geçerliliği yoktur. TUFAM QR kodunu kullanarak belgeyi doğrulayabilirsiniz. QR kodu ile de belgeyi kontrol edebilirsiniz. İletişim için: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmüno-supresanlar, Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri.
ATC kodu: L04AB04

AMGEVİTA biyobenzer bir tıbbi üründür.

Etki mekanizması:

Adalimumab, Tümör Nekroz Faktörü (TNF)'ne spesifik olarak bağlanır ve TNF'nin p55 ve p75 hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimini bloke ederek TNF'in biyolojik fonksiyonunu nötralize eder.

Adalimumab, lökosit migrasyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin düzeylerinin değişmesi de dahil TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları da modüle eder (ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 için IC₅₀ değeri 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamik etkiler

Romatoid artrit hastalarında adalimumab tedavisinden sonra inflamasyonun akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)) ve serum sitokinlerinin (IL-6) düzeylerinde bazal değerlere göre hızlı bir azalma gözlenmiştir. Kıkırdak hasarından sorumlu olan dokunun yeniden yapılanması sürecine yol açan matriks metalloproteinazların (MMP-1 ve MMP-3) düzeyleri de adalimumab uygulamasından sonra düşmüştür. Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda kronik inflamasyonun hematolojik bulgularında çoğunlukla düzelme meydana gelmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve hidradenitis suppurativa olan hastalarda, adalimumab tedavisinden sonra CRP düzeylerinde de hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Crohn hastalığı bulunan hastalarda, TNF alfa ekspresyonundaki anlamlı azalma da dahil olmak üzere, kolondaki enflamasyon markerleri eksprese eden hücre sayısında düşüş olduğu gözlenmiştir. İntestinal mukozada yapılan endoskopik araştırmalarda, adalimumab ile tedavi edilen hastalarda mukoza iyileşmesine ilişkin kanıtlar olduğu gösterilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid Artrit (RA)

Adalimumab bütün romatoid artrit klinik çalışmalarında 3.000'den fazla hastada değerlendirilmiştir. Adalimumab etkililik ve güvenliliği beş randomize, çift kör ve iyi kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bazı hastalar 120 ay süreye kadar tedavi edilmiştir.

I numaralı RA çalışmasında, en az bir tane hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçla tedavide başarısız kalınan ve haftada 12,5-25 mg (metotreksat intoleransı olanlarda 10 mg) metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen ve metotreksat dozu haftada 10-25 mg arasında sabit seyreden, 18 yaş ve üstü 271 orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit hastası

değerlendirilmiştir. Hastalara 24 hafta süreyle 2 haftada bir, 20, 40 veya 80 mg adalimumab ya da plasebo dozları verilmiştir.

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

III numaralı RA çalışmasında haftada 12,5-25 mg metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen veya 10 mg 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 uygulanmıştır. Üçüncü gruba dönüşümlü olarak alternatif haftalarda plasebo enjeksiyonları yapılmak üzere iki haftada bir 40 mg adalimumab uygulanmıştır. İlk 52 hafta tamamlandıktan sonra, 457 hasta 10 yıla varan süreyle iki haftada bir 40 mg adalimumab/metotreksat (MTX) uygulanan açık etiketli bir uzatma fazına kaydedilmiştir.

IV numaralı RA çalışmasında , 18 yaş ve üstü orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit olan 636 hastada primer olarak güvenilirlik değerlendirilmiştir. Hastaların ya hiç hastalık modifiye edici, anti romatizmal ilaç kullanmamış olmalarına veya tedavinin en az 28 gün stabil olması koşuluyla, mevcut romatolojik tedavilerine devam etmelerine izin verilmiştir. Bu tedavi rejimleri metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin ve/veya altın tuzları içerir. Hastalar 24 hafta süreyle iki haftada bir 40 mg adalimumab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir.

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

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

ACR yanıtı

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğu <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

Tablo 7: Plasebo Kontrolü Çalışmalarda ACR Yanıtları (Hastaların Yüzdesi)

Yanıt	Çalışma I ^{a*}		Çalışma II ^{a*}		Çalışma III ^{a*}	
	Plasebo/ MTX ^c n=60	Adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Plasebo n=110	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 Çalışma I'de 24. haftada, RA Çalışma II'de 26. haftada ve RA Çalışma 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

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

III numaralı RA çalışmasının açık etiketli uzatma fazında 10 yıla kadar izlenen hastaların çoğunluğunda ACR yanıt oranları devam etmiştir. İki haftada bir 40 mg adalimumab dozuna randomize edilmiş olan 207 hastadan 114'ü, 5 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg adalimumab almaya devam etmiştir. Bu hastalar arasında 86 (%75,4), 72 (%63,2) ve 41 (%36) hastada sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtları elde edilmiştir. 207 hastadan 81'i iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisine 10 sene boyunca devam etmişlerdir. Bu hastalar arasında 64 (%79,0), 56 (%69,1) ve 43 (%53,1) hastada sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtları elde edilmiştir.

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

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

Erken dönemdeki ve daha önce metotreksat kullanmamış romatoid artrit hastalarının yer aldığı V

numaralı RA çalışmasında, adalimumab ve metotreksat ile yapılan kombinasyon tedavisi 52. haftada kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

haftada, metotreksat monoterapisi ve adalimumab monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı olarak daha büyük ACR yanıtları elde edilmiş ve bu yanıtlar 104. haftada kalıcı olmuştur (bkz. Tablo 8).

Tablo 8: RA Çalışma V 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.

V numaralı RA çalışmasının açık etiketli uzatma fazında 10 yıla kadar izlenen hastalarda ACR yanıt oranları devam etmiştir. İki haftada bir 40 mg adalimumab dozuna randomize edilmiş olan 542 hastadan 170'i, 10 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg adalimumab almaya devam etmiştir. Bu hastalar arasında 154 (%90,6), 127 (%74,7) ve 102 (%60,0) hastada sırasıyla ACR 20/50/70 yanıtları elde edilmiştir.

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

Radyografik Yanıt

Hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu III numaralı RA çalışmasında, yapısal eklem harabiyeti radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye Total Sharp Skoru ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem aralığı daralma skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir. Adalimumab/metotreksat hastaları 6 ve 12. aylarda, tek başına metotreksat alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha az radyografik progresyon göstermişlerdir (bkz. Tablo 9).

III numaralı RA çalışmasının açık etiketli uzatma fazında, bir grup hastada, yapısal harabiyetin progresyon hızındaki azalma 8 yıl ve 10 yıl kadar süreyle de devam etmiştir. Başlangıçta iki

Bu belge elektronik imza ile oluşturulmuştur. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

haftada bir 40 mg adalimumab ile tedavi edilen 207 hastadan 81'i 8. yılda radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 48 hastada, başlangıçtan 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme tespit edilmemiştir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg adalimumab ile tedavi edilen 207 hastadan 79'u 10 yıl radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 40 hastada, başlangıçtan 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme tespit edilmemiştir.

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

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

^a metotreksat

^b metotreksat ve adalimumab arasında değişim skorlarında farklılıklar için %95 güven aralığı.

^c Rank Analizine göre

^d Eklem Boşluğu Daralması

RA çalışma V'te yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiştir ve modifiye Total Sharp Skorunda değişim olarak ifade edilmiştir (bkz. Tablo 10).

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

	MTX n = 257 (%95 güven aralığı)	Adalimumab n = 274 (%95 güven aralığı)	Adalimumab /MTX n = 268 (%95 güven aralığı)	p-değeri ^a	p-değeri ^b	p-değeri ^c
Toplam Sharp Skoru	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozyon skoru	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN puanı	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 terapisinin Mann-Whitney U test kullanılarak ikili karşılaştırmasındandır.

^b P değeri adalimumab monoterapisi ve adalimumab/metotreksat kombinasyon terapisinin Mann-Whitney U test kullanılarak ikili karşılaştırmasındandır.

^c P değeri adalimumab monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin Mann-Whitney U test kullanılarak ikili karşılaştırmasındandır.

Tedavinin 52 hafta ve 104 haftasını takiben progresyon olmayan hasta yüzdesi (modifiye edilmiş Total Sharp Skorunda başlangıç düzeyine göre $\leq 0,5$ değişim) adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisinde (sırasıyla %63,8 ve %61,2) metotreksat monoterapisi (sırasıyla %37,4

ve %33,5, $p < 0,001$) ve adalimumab monoterapisine kıyasla (sırasıyla %50,7, $p < 0,002$ ve %44,5, $p < 0,001$) anlamlı düzeyde daha yüksektir.

RA V açık etiketli uzatma çalışmasında başlangıçta metotreksat monoterapisine, adalimumab monoterapisine ve adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisine randomize edilen hastalarda modifiye Total Sharp Skoru için başlangıçtan 10 yıla kadar ortalama değişiklik sırasıyla 10,8, 9,2 ve 3,9 olmuştur. Aynı sıralamayla radyografik progresyon görülmeyen hastaların oranları sırasıyla %31,3, %23,7 ve %36,7 olarak kaydedilmiştir.

Yaşam Kalitesi ve Fiziksel Fonksiyon

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

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

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

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (pJIA)

Adalimumab güvenilirlik ve etkililiği, çeşitli JIA başlangıç tiplerine sahip (en sık olarak romatoid faktör negatif veya pozitif poliartrit ve kapsamlı oligoartrit) aktif poliartiküler veya poliartiküler seyirli juvenil idiyopatik artrit olan çocuklarda iki çalışmada (pJIA I ve II) değerlendirilmiştir.

pJIA-I

Adalimumab güvenilirlik ve etkililiği çok merkezli, randomize, çift kör, paralel gruplu bir çalışmada poliartiküler JIA olan 171 çocukta (4-17 yaş) değerlendirilmiştir. Açık etiket giriş fazında (OL LI) hastalar MTX, (metotreksat) ile tedavi edilen veya önce MTX ile (metotreksat) ile tedavi edilmeyen olarak iki grupta kademelendirildiler. MTX ile tedavi edilmeyen grup daha

önce hiç MTX tedavisi almamış ve çalışmadan en az 2 hafta önce MTX tedavisi sonlandırılmış hastalardır. Hastalar NSAİİ ve/veya prednisolonun stabil dozlarında ($\leq 0,2$ mg/kg/gün veya

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza için www.gim.gov.tr adresine kodlu olarak ulaşılabilir. (SIR:3276653)

haftalarda ASAS 20 yanıtı elde edilemeyen hastalara (n=215, %54,7), açık etikete erken kaçış prensibiyle iki haftada bir subkutan adalimumab 40 mg uygulanmıştır ve bu hastalar daha sonra, çift kör istatistik analizlerde yanıt vermeyenler olarak kabul edilmiştir.

315 hastalı daha büyük bir AS çalışmasında (VIII) sonuçlar, adalimumab ile tedavi edilen hastaların, ankilozan spondilit bulgu ve semptomlarında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme sağladıklarını göstermiştir. Anlamlı yanıt ilk kez 2. haftada gözlenmiştir ve 24. haftaya kadar devam etmiştir (Tablo 13).

Tablo 13: Plasebo Kontrollü AS Çalışmasında Etkililik Yanıtları - Çalışma I Belirti ve İşaretlerde Azalma

Cevap	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***

***, ** İstatiksel olarak anlamlı p < 0,001, adalimumab ve plasebo arasındaki bütün karşılaştırmalar için hafta 2, 12 ve 24'te < 0,01

^a Ankilozan spondilitte değerlendirmeler

^b Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

Adalimumab ile tedavi edilen hastalar gerek SF36, gerekse Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketinde (ASQoL) 12. haftada anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağlamıştır ve bu durum 24. hafta boyunca sürmüştür.

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

Radyografik AS kanıtı olmadan aksiyel spondiloartrit

Randomize, 12 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ≥ 1 NSAID'e yeterli yanıt vermeyen veya tedaviyi tolere edemeyen ya da NSAID'lere kontrendikasyonu olan aktif radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit (hastalık aktivitesi ortalama başlangıç puanı [Bath

Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)] adalimumab ile tedavi edilen hastalar

Bu belge Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI) adalimumab ile tedavi edilen hastalar adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

için 6,4 ve plasebo ile tedavi edilenler için 6,5) olan 185 hastada iki haftada bir 40 mg adalimumab değerlendirilmiştir.

Hastaların 33'ü (%18) başlangıçta eş zamanlı olarak hastalığı modifiye edici anti romatizmal ilaçlar ile ve 146'sı (%79) NSAID'ler ile tedavi edilmiştir. Çift kör dönemi, hastaların ilave bir 144 haftaya kadar iki haftada bir subkutan yolla adalimumab 40 mg aldığı açık etiketli bir dönem takip etmiştir. 12. hafta sonuçları adalimumab ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla aktif radyografik olmayan aksiyel spondiloartrit belirti ve işaretlerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde iyileştiğini göstermiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Plasebo Kontrollü Aksiyel Spa Çalışmasında Etkililik Yanıtı

Hafta 12'de Çift-kör Yanıt	Plasebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	%15	%36***
ASAS 20	%31	%52**
ASAS 5/6	%6	%31***
ASAS kısmi gerileme	%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 Sacroiliak Eklem ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI Omurga ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Uluslararası Spondiloartrit Derneği'nin Değerlendirmesi

^b Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

^c Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Puanı

^d başlangıca göre ortalama değişiklik

^e n = 91 plasebo ve n = 87 adalimumab

^f Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Proteini (mg/L)

^g n = 73 plasebo ve n = 70 adalimumab

^h Kanada Spondiloartrit Araştırma Konsorsiyumu

ⁱ n = 84 plasebo ve adalimumab

^j n = 82 plasebo ve n = 85 adalimumab

***, **, * İstatistiksel olarak anlamlı, sırasıyla, p < 0,001, < 0,01 ve < 0,05 adalimumab ve plasebo arasındaki bütün karşılaştırmalar için.

Açık etiketli uzatma çalışmasında 156 hafta boyunca adalimumab tedavisi ile belirti ve semptomlarında iyileşmeler devam etmiştir.

Enflamasyon inhibisyonu

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, Sakroiliyak Eklemler ve Omurga için hs-CRP ve MRI ile ölçüldüğü gibi inflamasyon belirtilerinde önemli ölçüde iyileşme sırasıyla 156. hafta ve 104. haftaya kadar devam etmiştir.

Yaşam kalitesi ve fiziksel işlev

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve fiziksel işlev HAQ-S ve SF-36 anketleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Adalimumab plasebo ile karşılaştırıldığında başlangıçtan 12. hafta'ya SF-36 Fiziksel Bileşen Skoru (PCS) ve HAQ-S toplam skorunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla iyileşme göstermiştir. Açık etiketli uzatma çalışmasında 156. hafta boyunca sağlık ile ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel işlev korunmuştur.

Psöriyatik artrit

İki haftada bir 40 mg adalimumab orta ila şiddetli derecede aktif psöriyatik artrit hastalarında iki plasebo kontrollü çalışmada, PsA çalışma I ve II araştırılmıştır. 24 hafta süreli PsA çalışma I steroid olmayan antiinflamatuar ilaç tedavisine yetersiz yanıt veren 313 erişkin hasta tedavi edilmiştir, bunlardan yaklaşık %50'si metotreksat almıştır. 12 hafta süreli PsA çalışma II DMARD tedavisine yetersiz yanıt veren 100 hasta tedavi edilmiştir. Her iki çalışmanın tamamlanmasıyla 40 mg adalimumabın iki haftada bir uygulandığı, bir açık etiketli uzatma çalışmasına 383 hasta dahil olmuştur.

Ankilozan spondilit benzeri psöriyatik artropati hastalarında, az sayıda hasta incelenmiş olması nedeniyle adalimumab etkililiğine dair kanıtlar yetersizdir.

Tablo 15: Plasebo Kontrollü Psöriyatik Artrit Çalışmalarında ACR Yanıtı (hasta yüzdesi)

Cevap	PsA çalışma I		PsA çalışma II	
	Plasebo N = 162	Adalimumab N = 151	Plasebo N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
12. hafta	% 14	% 58***	% 16	% 39*
24. Hafta	% 15	% 57***	GD	GD
ACR 50				
12. hafta	% 4	% 36***	% 2	% 25***
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 karşılaştırmaların hepsi için

* p < 0,05 adalimumab ve plasebo arasındaki karşılaştırmaların hepsi için

GD Geçerli değildir.

PsA çalışma I'de ACR yanıtları eşzamanlı metotreksat tedavisi ile ve metotreksatsız olarak benzerdir.

136 haftaya kadar süren açık uçlu uzatma çalışmasında ACR yanıtları korunmuştur.

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

Başlangıca göre plasebo grubunda mTSS (ortalama \pm SD) $0,8 \pm 2,5$ değişim (hafta 24) buna karşılık adalimumab grubunda $0,0 \pm 1,9$; ($p < 0,001$) (hafta 48) değişim ile adalimumab tedavisi plasebo tedavisine kıyasla periferik eklem hasarı progresyon oranını azaltmıştır.

Başlangıçtan 48. haftaya kadar radyografik progresyon olmadan adalimumab ile tedavi edilen hastalardan ($n = 102$), %84'ü tedavinin 144 haftasında radyografik progresyon göstermemiştir.

Adalimumab ile tedavi edilen hastalar HAQ ve Kısa Form Sağlık Araştırması (SF 36) ile değerlendirilen fiziksel işlevde 24. haftada plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir. 136. haftaya kadar açık etiketli uzatma esnasında iyileşmiş fiziksel işlev devam etmiştir.

Crohn hastalığı

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

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI<150 olarak tanımlanmıştır) iki çalışmada, CD Çalışması I (CLASSIC I) ve CD Çalışması II (GAIN) değerlendirilmiştir. CD Çalışması I'de daha önce TNF blokeri kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir; 0. ve 2. haftada plasebo, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg adalimumab, 0. haftada ve 2. haftada 40 mg adalimumab, 0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg adalimumab, CD Çalışması II'de infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya tolere edemeyen 325 hasta, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg adalimumab veya 0. hafta ve 2. haftada plaseboya randomize edilmişlerdir. Primer yanıt vermeyen hastalar çalışmanın dışında bırakılmıştır ve bu nedenle bu hastalar daha fazla araştırılmamıştır.

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

CD çalışma I ve CD çalışma II remisyon indüksiyonu ve yanıt oranları Tablo 16'de sunulmaktadır.

Tablo 16: Klinik Remisyon İndüksiyonu ve Yanıt (Hastaların Yüzdesi)

	CD çalışma I: daha önce infliksimab kullanmamış hastalar			CD çalışma II: daha önce infliksimab 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 gerileme	%12	%24	%36*	%7	%21*
Klinik yanıt (CR-100)	%24	%37	%49**	%25	%38**

Bütün p değerleri adalimumab ve plasebo için oranların ikili karşılaştırmalarıdır.

* p < 0,001

** p < 0,01

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

CD Çalışması III'te, 4. haftada hastaların %58'i (499/854) klinik yanıt vermiş ve primer analizde değerlendirilmiştir. Dördüncü haftadaki klinik yanıt alınanların %48'i, daha önce başka TNF-blokerleri uygulanmış hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 17'de sunulmuştur.

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

56. haftada hastalık ile ilişkili hastaneye yatırımlar ve cerrahi operasyonlar plaseboya karşılık adalimumab ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmıştır.

Tablo 17: Remisyonun İdamesi ve Yanıtlar (Hastaların Yüzdesi)

	Plasebo	40 mg adalimumab iki haftada bir	40 mg adalimumab her hafta
26. hafta	N = 170	N = 172	N = 157
Klinik gerileme	%17	%40*	%47*
Klinik yanıt (CR-100)	%27	%52*	%52*
> = 90 gün steroidsiz gerilemede olan hastalar ^a	%3 (2/66)	%19 (11/58)**	%15 (11/74)**
56. hafta	N = 170	N = 172	N = 157
Klinik gerileme	%12	%36*	%41*
Klinik yanıt (CR-100)	%17	%41*	%48*
> = 90 gün steroidsiz gerilemede olan hastalar ^a	%5 (3/66)	%29 (17/58)*	%20 (15/74)**

* p < 0,001 adalimumab ve plasebo arasında ikili oran karşılaştırması

** p < 0,02 adalimumab ve plasebo arasında ikili oran karşılaştırması

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Dokümanın doğruluğunu <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1YnUyYnUyRG83RG83ZW56Z1AxQ3NR

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

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

Yaşam kalitesi

CD Çalışması I ve CD Çalışması II'de plaseboyla karşılaştırıldığında, adalimumab 80/40 mg ve 160/80 mg tedavisine randomize edilmiş hastalarda 4 haftada hastalığa özgü inflamatuvar barsak hastalığı anketi (IBDQ) total skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme elde edilmiş ve CD Çalışma III'ün 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 Aktivite İndeksi (PCDAI) skorunun 30'dan büyük olmasıyla tanımlanan orta ila şiddetli Crohn hastalığı (CH) bulunan, yaşları 6 ile 17 arasında değişen (on yedi dahil) 192 pediyatrik hastada vücut ağırlığına bağlı (<40 kg veya ≥40 kg) dozlarda indüksiyon ve idame tedavisinin etkililik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla tasarlanan çok merkezli, randomize, çift kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların CH için konvansiyonel tedavinin (bir kortikosteroid ve/veya bir immünomodülatör dahil) başarısız olduğu hastalar olmaları şartı aranmıştır. Hastaların, daha önce uygulanan infliksimab tedavisine verdikleri yanıtın ortadan kalkmış olması ya da infliksimabı tolere edememiş olmaları mümkündür.

Tüm hastalara başlangıçtaki vücut ağırlıklarına dayalı dozda açık etiketli indüksiyon tedavisi verilmiştir: ≥40 kg olan hastalar için 0. haftada 160 mg, 2. haftada 80 mg ve <40 kg olan hastalar için sırasıyla 80 mg ve 40 mg.

Hastalar 4. haftada o zamanki vücut ağırlıklarına göre Tablo 18'de gösterildiği gibi düşük doz veya standart doz idame rejimi almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Tablo 18: İdame rejimi

Hastanın vücut ağırlığı	Düşük doz	Standart doz
<40 kg	iki haftada bir 10 mg	iki haftada bir 20 mg
≥40 kg	iki haftada bir 20 mg	iki haftada bir 40 mg

Etkililik bulguları

Çalışmanın primer sonlanım noktası 26. haftada PCDAI skoru <10 olarak tanımlanan klinik remisyondur.

Klinik remisyon ve klinik yanıt (mPCDAI skorunda başlangıca göre en az 15 puan azalma olarak tanımlanmıştır) oranları Tablo 19’da yer almaktadır. Kortikosteroid veya immünomodülatörleri bırakma oranları Tablo 20’de sunulmuştur.

Tablo 19: Pediyatrik CH çalışması PCDAI klinik remisyon ve yanıt

	Standart doz iki haftada bir 40/20 mg N = 93	Düşük doz iki haftada bir 20/10 mg N=95	P değeri*
26. hafta			
Klinik remisyon	%38,7	%28,4	0,075
Klinik yanıt	%59,1	%48,4	0,073
52. hafta			
Klinik remisyon	%33,3	%23,2	0,100
Klinik yanıt	%41,9	%28,4	0,038

* standart doz-düşük doz karşılaştırmasına ilişkin p değeri

Tablo 20: Pediyatrik CH çalışmasında kortikosteroidleri veya immünomodülatörleri bırakanlar ve fistül remisyonu

	Standart doz iki haftada bir 40/20 mg	Düşük doz iki haftada bir 20/10 mg	P değeri¹
Kortikosteroidleri bırakanlar	N = 33	N = 38	
26. hafta	%84,8	%65,8	0,066
52. hafta	%69,7	%60,5	0,420
İmmünomodülatörleri bırakanlar²	N = 60	N = 57	
52. hafta	%30,0	%29,8	0,983
Fistül remisyonu³	N = 15	N = 21	
26. hafta	%46,7	%38,1	0,608
52. hafta	%40,0	%23,8	0,303

¹ standart doz-düşük doz karşılaştırmasına ilişkin p değeri

² İmmünoşüpresan tedavinin bırakılması ancak hastanın klinik yanıt kriterini karşılaması halinde araştırmacının takdirine göre 26. haftada veya daha sonra mümkün olmuştur.

³ başlangıçta sızıntı olan tüm fistüllerin başlangıçtan sonra en az 2 ardışık vizitte kapalı olması şeklinde tanımlanmıştır.

Her iki tedavi grubunda da, vücut kütle indeksi ve boy uzama hızı bakımından 26. ve 52. haftalarda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar (iyileşme) gözlenmiştir.

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

Pediyatrik CH Çalışmasından yüz hasta (n = 100) açık etiketli uzun dönem uzatma çalışmasına devam etmiştir. Beş yıllık adalimumab tedavisi sonunda, çalışmada kalan 50 hastanın %74,0'unun (37/50) halen klinik remisyonda olduğu saptanırken, hastaların %92,0'sinde (46/50) PCDAI doğrultusunda klinik yanıtın devam ettiği belirlenmiştir.

Ülseratif kolit

Çoklu adalimumab dozlarının güvenilirliği ve etkililiği, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü indüksiyon ve idame çalışmalarında 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-blokeri kullanmamış 390 hasta 0. ve 2. haftalarda, plasebo veya 0. haftada 160 mg adalimumab, 2. haftada 80 mg adalimumab ya da 0. haftada 80 mg adalimumab, 2. haftada 40 mg adalimumab olacak şekilde randomize edilmiştir. 2. haftadan sonra her iki adalimumab kolundaki hastalar iki haftada bir 40 mg almışlardır. Klinik sonuçlar 8. haftadaki klinik remisyon (alt skor olmaksızın Mayo skoru ≤ 2 olarak tanımlanmıştır) değerlendirilmiştir.

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

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

Genel UC-II çalışma sonuçları Tablo 21'de gösterilmektedir.

Tablo 21: Çalışma UC-II’de Yanıt, Gerileme ve Mukozal İyileşme (hasta yüzdesi)

	Plasebo	Adalimumab 40 mg ihb
52. hafta	N = 246	N=248
Klinik cevap	% 18	% 30*
Klinik gerileme	% 9	% 17*
Mukoza iyileşmesi	% 15	% 25*
≥ 90 gün steroidsiz gerileme ^a	% 6 (N = 140)	% 13 * (N = 150)
Hafta 8 ve 52		
Kalıcı yanıt	% 12	% 24**
Kalıcı gerileme	% 4	% 8*
Kalıcı mukoza iyileşmesi	% 11	% 19*

Klinik gerileme ≤ 2 Mayo skoru ve > 1 alt skor olmamasıdır;

Klinik yanıt, mayo skorunda başlangıç düzeyine kıyasla ≥ 3 puan azalma ve ≥ lini rektal kanama alt skorunda [RBS] ≥ 1 azalma veya mutlak RBS 0 veya 1;

*p < 0,05 adalimumab ve plasebo arasında ikili oran karşılaştırması için

**p < 0,001 adalimumab ve plasebo arasında ikili oran karşılaştırması için

^a başlangıçta kortikosteroid alanlar

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

Hastaların yaklaşık %40’ı 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 remisyona ulaşılmıştır.

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

Hastaneye yatış oranları

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

Yaşam kalitesi

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

Psöriyazis

Adalimumabın güvenlilik ve etkililiği randomize, çift kör çalışmalarda sistemik tedavi ya da fototerapi adayları olan kronik plak psöriyazis erişkin hastaların (≥ %10 BSA tutulumu ve

Psöriyazis Bölgesi ve Şiddet Endeksi (PASI) ≥ 12 ya da ≥ 10) incelenmiştir. Psöriyazis Çalışmaları I ve II'ye katılan hastaların %73'ü önceden sistemik tedavi ya da fototerapi almıştır. Orta ila şiddetli derecede kronik plak psoriyazı olan ve eşzamanlı el ve/veya ayak psoriyazı olan sistemik tedavi veya fototerapi adayı olan erişkin hastalarda adalimumab güvenliği ve etkililiği de randomize çift kör bir çalışmada incelendi (Psöriyazis çalışması III).

Psöriyazis Çalışması I'de (REVEAL) üç tedavi dönemi içinde 1.212 hasta değerlendirilmiştir. A döneminde, hastalar plasebo veya başlangıç 80 mg adalimumab dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 40 mg adalimumab almışlardır. 16 haftalık tedaviden sonra en az bir PASI 75 yanıtına ulaşan hastalar (PASI skorunda başlangıca göre en az %75 düzelme olması) B Dönemine girmişler ve iki haftada bir açık etiketli olarak 40 mg adalimumab almışlardır. Hafta 33'de \geq PASI 75 yanıtını sürdüren ve A Döneminde orijinal olarak aktif terapiye randomize edilmiş olan hastalar, tekrar randomize edilerek C Döneminde 19 hafta boyunca, iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisi veya plasebo almışlardır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 18,9 idi ve başlangıçtaki Hekimin Global Değerlendirme (PGA) skoru "orta" (dahil edilen gönüllülerin %53'ü) ile "şiddetli" (%41) ile "çok şiddetli" (%6) arasında değişmiştir.

Psöriyazis Çalışması II'de (CHAMPION), 271 hastada metotreksat ve plasebo karşısında adalimumabın etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar plasebo, başlangıç dozu olarak MTX 7,5 mg almışlar ve daha sonra doz, hafta 12'ye kadar artırılarak 25 mg maksimum doza ulaşmıştır veya 16 hafta boyunca 80 mg adalimumab başlangıç dozunu takiben iki haftada bir 40 mg (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) verilmiştir. 8. hafta ve/veya 12. haftada \geq PASI 50 yanıtına ulaşan MTX alan hastalarda, doz daha fazla artırılmamıştır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 19,7 idi ve başlangıçtaki PGA skoru "hafif" (<%1) ile "orta" (%48) ile "şiddetli" (%46) ile "çok şiddetli" (%6) arasında değişmiştir.

Tüm Faz 2 ve Faz 3 psöriyazis çalışmalarına katılan hastalar en az 108 hafta daha adalimumab verildiği açık etiketli uzatma çalışmasına katılmaya uygundu.

Psöriyazis Çalışması I ve II'de, birincil sonlanım noktası başlangıca kıyasla 16. haftada bir PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı idi (bkz. Tablo 22 ve 23).

Tablo 22: Ps Çalışması I (REVEAL) 16. Haftada Etkililik Sonuçları

	Plasebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg ihb 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 eden hastaların yüzdesi merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplandı

^b p < 0,001 adalimumaba karşı plasebo

Tablo 23: Ps Çalışması II (CHAMPION) 16. Haftada Etkililik Sonuçları

	Plasebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg ihb 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 adalimumaba karşı plasebo

^b p < 0,001 adalimumaba karşı metotreksat

^c p < 0,01 adalimumaba karşı plasebo

^d p < 0,05 adalimumaba karşı metotreksat

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

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

Açık etiketli bir uzatma çalışmasında toplam 347 stabil yanıt veren hasta, tedaviyi durdurma ve tekrar tedavi değerlendirmesine adalimumab katılmıştır. Tedaviyi durdurma periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içinde geri dönmüş, medyan nüks (PGA “orta” veya daha kötüye düşüş) süresi yaklaşık 5 ay olmuştur. Bu hastaların hiçbirinde tedaviyi durdurma döneminde rebound etkisi görülmemiştir. Tekrar tedavi dönemine alınan hastaların toplam %76,5’inin (218/285), tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde 16

haftalık tekrar tedaviden sonra PGA yanıtı “temiz” veya “minimal” idi (tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1[123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi durdurma döneminden önce gözlenenle benzer bir güvenilirlik profili kaydedilmiştir.

DLQI’de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) plasebo ve MTX (Çalışma II) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 16. haftada anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir. I. çalışmada, adalimumab alan daha fazla sayıda hasta, birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. Birincil sonlanım noktası olan, başlangıca kıyasla 16. Haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı, plasebo alan hastaların oranı (%6,5) ile karşılaştırıldığında %70,9 olmuştur. II. çalışmada, adalimumab alan daha fazla sayıda hasta, MTX veya plasebo almış olanlarla karşılaştırıldığında aynı birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (%79,6’a karşın %35,5 ve %18,9). PASI 75 yanıtı veren ve I. çalışmanın B döneminde plasebo almış olan anlamlı ölçüde daha fazla sayıda hastada yetersiz yanıt kaybı görülmüştür. Bazı hastaların açık etiketli tedavi ile yanıtı geri kazanması mümkün olmamıştır. 16. ve 33. Haftalarda PASI 75 yanıtı verenlerin %74,7’sinde PASI 75 yanıtı idame etmiştir ve toplamda 160 hafta süresince açık etiketli uzatma döneminde de devam etmiştir. III. çalışmada, hafta 16’da, sadece plasebo alan hastalara kıyasla, adalimumab alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bir çoğunluğunda, el ve/veya ayaklarda ‘temiz’ veya ‘hemen hemen temiz’ PGA sonucu elde edilmiştir. (adalimumab için %30,6, plasebo için %4,3, [P=0,014].

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

Psöriyazis çalışması IV kapsamında adalimumab ile plasebo, orta ila şiddetli tırnak psöriyazisi bulunan 217 yetişkin hastada etkililik ve güvenilirlik bakımından karşılaştırılmıştır. Hastalara 26 haftalık bir dönemde ilk doz olarak 80 mg, ardından iki haftada bir 40 mg (ilk dozdan bir hafta sonra başlanarak) adalimumab veya plasebo daha sonra ikinci bir 26 haftalık dönem süresince açık etiketli adalimumab tedavisi verilmiştir. Tırnak psöriyazisi değerlendirmeleri arasında Modifiye Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) yer almıştır (bkz. Tablo 15). Adalimumab farklı derecelerde deri tutulumu olan hastalarda (hastaların %60’ında VYA \geq %10; hastaların %40’ında VYA $<$ %10 ve \geq %5) tırnak psöriyazisi bakımından tedavi yararı sağlamıştır.

Pediyatrik plak psöriyazis

Adalimumabın etkililiği şiddetli kronik plak psöriyazis (PGA \geq 4 veya $>$ %20 VYA tutulumu ya da $>$ %10 VYA tutulumuyla birlikte çok kalın lezyonlar veya PASI \geq 20 ya da \geq 10 ve klinik açıdan önemli yüz, genital organ ya da el/ayak tutulumu olarak tanımlanmıştır) bulunan ve topikal tedavi ile helioterapi veya fototerapinin yeterli tedavi sağlamadığı, yaşları 4’ten başlayan 114 pediyatrik hastanın yer aldığı randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Hastalara iki haftada bir adalimumab 0,8 mg/kg (en fazla 40 mg), iki haftada bir 0,4 mg/kg (en fazla 20 mg) veya haftalık metotreksat 0,1–0,4 mg/kg (en fazla 25 mg) verilmiştir. On altıncı haftada, iki haftada bir 0,4 mg/kg veya MTX için randomize edilenlere kıyasla adalimumab 0,8

mg/kg için randomize edilen daha fazla sayıda hastada pozitif etkililik yanıtları (örn. PASI 75) kaydedilmiştir.

Tablo 24: Pediyatrik plak psöriyazis 16. hafta etkililik bulguları

	MTX* N=37	İki haftada bir adalimumab 0,8 mg/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, adalimumab 0,8 mg/kg ve MTX karşılaştırması

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg ve MTX karşılaştırması

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

Çalışmanın açık etiketli döneminde, PASI 75 ve PGA temiz veya minimal yanıtları ilave 52 haftalık bir süre boyunca korunmuş ve yeni güvenlilik bulgularına rastlanmamıştır.

Hidradenitis suppurativa

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

Araştırma HS-I'de (PIONEER I), 307 hasta 2 tedavi döneminde değerlendirilmiştir. Dönem A'da 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. Araştırma sırasında eş zamanlı antibiyotik kullanımına izin verilmemiştir. On iki haftalık tedaviden sonra Dönem A'da adalimumab kullanan hastalar, Dönem B'de tekrar 3 tedavi grubundan (haftada bir kez adalimumab 40 mg, iki haftada bir adalimumab 40 mg ya da 12-35. haftalar arasında plasebo) birine randomize edilmiştir. Dönem A'da plasebo grubuna randomize edilmiş olan hastalar, Dönem B'de haftada bir kez adalimumab 40 mg uygulanan gruba ayrılmıştır.

Araştırma HS-II'de (PIONEER II), 326 hasta 2 tedavi döneminde değerlendirilmiştir. Dönem A'da hastalara plasebo ya da adalimumab (0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg başlangıç dozu ve 4. haftadan itibaren 11. haftaya kadar haftada bir kez 40 mg) uygulanmıştır. Hastaların %19,3'ü, başlangıçtaki oral antibiyotik tedavisine araştırma boyunca devam etmiştir. On iki haftalık tedaviden sonra Dönem A'da adalimumab kullanan hastalar, Dönem B'de tekrar 3 tedavi

grubundan (haftada bir kez adalimumab 40 mg, iki haftada bir adalimumab 40 mg ya da 12-35. haftalar arasında plasebo) birine randomize edilmiştir. Dönem A’da plasebo grubuna randomize edilmiş olan hastalar, Dönem B’de plasebo uygulanan gruba ayrılmıştır.

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

Klinik Yanıt

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

12. haftada, plaseboya karşılık adalimumab ile tedavi edilen hastaların anlamlı ölçüde daha yüksek bir oranı HiSCR’ye ulaşmıştır. 12. haftada çalışma HS-II’deki hastaların anlamlı ölçüde daha büyük bir oranı HS ile ilişkili deri ağrısında klinik açıdan ilgili azalma yaşamıştır (bkz. Tablo 25). Adalimumab ile tedavi edilen haftalar tedavinin ilk 12 haftasında hastalığın alevlenme riski anlamlı ölçüde azalmıştır.

Tablo 25: HS Çalışmaları I ve II, 12. Haftada Etkililik Sonuçları

	HS çalışma- I		HS çalışma- II	
	Plasebo	Adalimumab 40 mg haftalık	Plasebo	Adalimumab 40 mg haftalık
Hidradenitis Suppurativa Klinik Yanıt (HiSCR) ^a	N = 154 40 (%26,0)	N = 153 64 (%41,8) *	N = 163 45 (%27,6)	N = 163 96 (%58,9) ***
Cilt Ağrısında \geq %30 Azalma ^b	N = 109 27 (%24,8)	N = 122 34 (%27,9)	N = 111 23 (%20,7)	N = 105 48 (%45,7) ***

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab ve plasebo

^a bütün randomize hastalar arasında.

^b Sayısal Sınıflandırma Ölçeği 0 -10 temelinde başlangıçta HS ile ilişkili deri ağrı değerlendirilmesi ≥ 3 olan hastalarda; 0 = deride ağrı yok, 10 = deride ağrı hayal edilebilir en kötü durumda.

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

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

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

12 hafta boyunca haftada bir kez 40 mg adalimumab kullanan ve 12. haftada adalimumab'a kısmi yanıt veren hastalarda haftada bir kez adalimumab kullanmaya devam edildiğinde 36. haftadaki HiSCR derecesinin, 12. haftada doz uygulama sıklığı iki haftada bir düşürülen ya da tedaviyi bırakmış olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (bkz. Tablo 26).

Tablo 26: Haftada Bir Kez Adalimumab Uygulaması Olan Tedavinin 12. Haftada Tekrar Düzenlenmesinden Sonraki 24 ve 36. Haftalarda HiSCR^b Elde Edilen Hasta Oranı^a

	Plasebo (tedaviden çekilme) N = 73	İki haftada bir Adalimumab 40 mg N = 70	Adalimumab 40 mg haftalık 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 hafta tedaviden sonra haftada bir kez adalimumab 40 mg'ye en az kısmi yanıt veren hastalar.

^b Yanıt kaybı veya iyileşme olmaması için protokolde belirtilen kriterleri karşılayan hastaların çalışmaları bırakmaları gerekmiştir ve yanıt vermeyenler olarak sayılmışlardır.

12. haftada en azından kısmen yanıt veren ve sürekli olarak haftada bir kez adalimumab tedavisi alan hastalarda 48. haftadaki HiSCR oranı %68,3 ve 96. haftada %65,1 olmuştur. Haftada bir kez 40 mg adalimumab ile 96 haftaya kadar daha uzun süreli tedavide herhangi bir yeni güvenlilik bulgusu belirlenmemiştir.

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

Üveit

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

Tek bir biyolojik olmayan immünoşüpresanın eşzamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir.

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

UV II Çalışmasında hastalıklarının kontrol altında tutulması için başlangıç noktasında kronik kortikosteroid tedavisine (10 ila 35 mg/gün oral prednizon) gereksinim duyan inaktif üveiti olan 226 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar bir zorunlu doz azaltma programına alınmıştır ve 19. haftada kortikosteroid tamamen kesilmiştir.

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

Klinik Yanıt

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar adalimumab ile tedavi uygulanan hastalarda plasebo alan hastalardakine kıyasla tedavi başarısızlığı riskinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ortaya koymuştur (bkz. Tablo 27). Her iki çalışma da adalimumab’ın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etki ortaya çıkardığını göstermiştir (bkz. Şekil 1).

Tablo 27: UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

Analiz Edilen Tedavi	N	Başarısızlık N (%)	Başarısızlığa Kadar Geçen Medyan Süre (ay)	HR ^a	HR ^a ’ye ilişkin %95 CI	P Değeri ^b
UV I Çalışmasında 6. hafta veya Sonrasında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre						
Primer analiz (ITT)						
Plasebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
UV II Çalışmasında 2. hafta veya Sonrasında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre						
Primer analiz (ITT)						
Plasebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

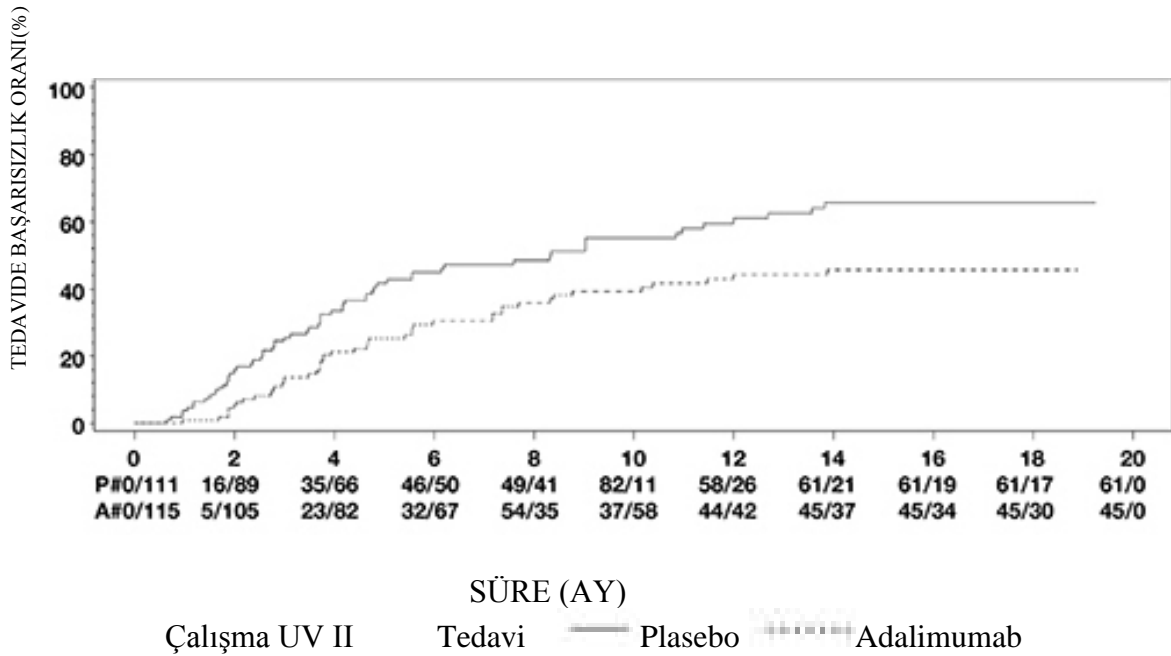
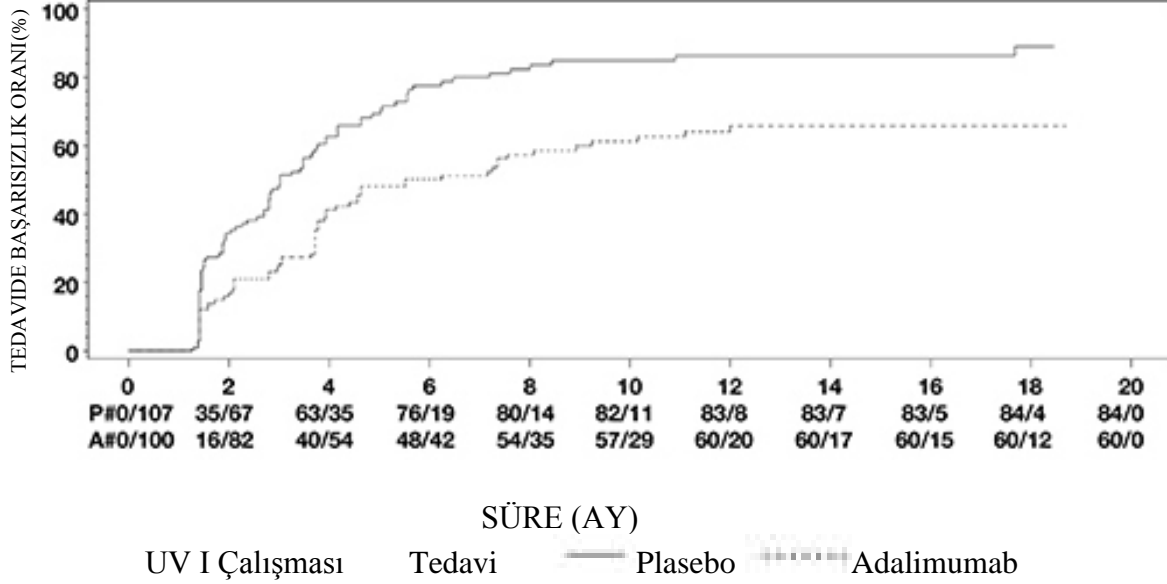
Not: 6. hafta veya sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. hafta veya sonrasında (UV II Çalışması) tedavide başarısızlık bir olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı dışındaki nedenlerden kaynaklanan tedaviyi bırakma olayları, bırakma zamanı verilerine dahil edilmemiştir.

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

^b Log rank testinden 2 yanlı P değeri.

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

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



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

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

Yaşam Kalitesi

Görmeyle 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 görme, UV II Çalışmasında ise renk görme, periferik görme ve yakın görme için sayısal açıdan adalimumab lehine olmadığı görülmüştür.

İmmünojenisite

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AMGEVİTA ve HUMİRA arasında karşılaştırmalı Romatoid Artrit (RA) çalışması

HUMİRA'ya karşılık AMGEVİTA'nın etkililik ve güvenliliği randomize, aktif kontrollü, çift kör çalışmada orta düzey ila şiddetli aktif romatoid artrit ve metotreksata yetersiz yanıtı olan ≥ 18 yaş hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalar pozitif romatoid faktör veya anti-siklik sitrülün peptid göstermiştir. Çalışma 7,5 ila 25 mg dozlarda metotreksata yetersiz yanıt gösteren 526 hastayı değerlendirmiştir. Hastalar 22 haftaya kadar iki haftada bir 40 mg AMGEVİTA veya HUMİRA subkutan almıştır.

ACR 20 birincil son noktasının risk oranı (RR) önceden belirlenen aralık içerisindedir ve AMGEVİTA ve HUMİRA arasında klinik eşdeğerlik göstermiştir.

AMGEVİTA genel güvenlilik profili, HUMİRA profiline benzerdir.

RA çalışmasında AMGEVİTA immünojenisitesi

İmmünojenisiteyi ölçmek için miktar tayini metodolojisindeki farklılıklar farklı çalışmalarda AMGEVİTA ve HUMİRA veya diğer biyolojik ürünler arasında immünojenisite oranlarını doğrudan karşılaştırmayı önler. RA çalışmasında bağlayıcı ADA aktivitesi köprüleme immünoassay kullanılarak ve nötralize edici ADA aktivitesi hücre tabanlı biyoassay kullanılarak belirlenmiştir.

Hastalar 26 haftalık çalışma dönemi esnasında AMGEVİTA ve HUMİRA'ya karşı çoklu zaman noktalarında test edilmiştir. Bağlayıcı antikor geliştirme insidansı AMGEVİTA grubunda %38,3 (101/264) ve HUMİRA grubunda %38,2 (100/262) olmuştur; nötralize edici antikor geliştirme insidansı AMGEVİTA grubunda %9,1 (24/264) ve HUMİRA grubunda %11,1'dir (29/262). AMGEVİTA immünojenisite profili HUMİRA'ya benzerdir.

AMGEVİTA ve HUMİRA arasında karşılaştırmalı Plak Psoriyaz (Ps) çalışması

AMGEVİTA etkililik ve güvenliliği orta ila şiddetli derecede plak psoriyaz (Ps) olan ve sistemik tedavi veya fototerapi adayları olan ≥ 18 yaş 350 hastayı kapsayan randomize, aktif kontrollü, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar çalışmaya girişte en az 6 ay stabil orta ila şiddetli derecede plak Ps, vücut yüzey alanı (BSA) $\geq 10\%$ ve Psoriyaz Bölgesi ve Şiddet Endeksi (PASI)

≥ 12 göstermiştir. Hastalar hafta 1/gün 1’de SK olarak uygulanan 80 mg başlangıç yükleme dozu olarak AMGEVİTA veya HUMİRA almış bunu takibe, yükleme dozundan bir hafta sonra başlayarak iki haftada bir SK olarak 40 mg uygulanmıştır.16. haftada başlangıç düzeyine göre PASI yüzde iyileşme AMGEVİTA ve HUMİRA arasında klinik eşdeğerliği gösterecek şekilde önceden belirlenen eşdeğerlik sınırları içerisindedir.

Ps çalışması aynı zamanda, 16. haftada HUMİRA’dan AMGEVİTA’ya tek geçiş yaşayan hastalarda güvenlilik ve immünojenisitede klinik olarak anlamlı farklılıkları değerlendirmek ve HUMİRA’ya devam eden hastalarda tanımlayıcı bir karşılaştırma sağlamak için tasarlanmıştır. Ps çalışmasında 350 katılımcı ilk olarak Tedavi Grubu A (AMGEVİTA) veya Tedavi Grubu B’ye (HUMİRA) (1:1) randomize edilmiştir. 16. haftada PASI 50 yanıtı olan katılımcılar (%50 veya daha iyi gelişme) 52. haftaya kadar çalışmaya devam etmiştir. 16. haftadan sonra tedaviye devam eden katılımcılar, başlangıçta Tedavi Grubu A’ya (AMGEVİTA) randomize edilen bütün hastalar AMGEVİTA (AMGEVİTA/AMGEVİTA) ile tedaviye devam edecek şekilde körlü şekilde yeniden randomize edilmiştir ve başlangıçta Tedavi Grubu B’ye (HUMİRA) randomize edilen hastalar ya HUMİRA ile tedaviye devam edecek şekilde yeniden randomize edilmiş (1:1), Tedavi Grubu B1 (HUMİRA/HUMİRA) veya AMGEVİTA, Tedavi Grubu B2 HUMİRA/AMGEVİTA) geçiş yapılmıştır. Hastalar tayin edilen tedaviye, tayin edilen araştırma ürününün son dozunun uygulandığı 48. haftaya kadar devam etmiştir ve 52. hafta çalışmanın sonu olmuştur.

HUMİRA’dan AMGEVİTA’ya geçiş yapan hastaların genel güvenlilik profili çalışma boyunca HUMİRA’da kalan katılımcılara benzer olmuştur.

Ps çalışmasında AMGEVİTA immünojenisitesi

İmmünojenisiteyi ölçmek için miktar tayini metodolojisindeki farklılıklar farklı çalışmalarda AMGEVİTA ve HUMİRA veya diğer biyolojik ürünler arasında immünojenisiteyi doğrudan karşılaştırmayı önler. Ps çalışmasında bağlayıcı ADA aktivitesi köprüleme immünoassay kullanılarak ve nötralize edici ADA aktivitesi hücre tabanlı biyoassay kullanılarak belirlenmiştir.

Ps çalışmasındaki hastalar, 52 haftalık çalışma döneminde çoklu zaman noktalarında HUMİRA ve AMGEVİTA antikoru için test edilmiştir. Çalışma süresi boyunca bağlayıcı antikörler geliştirme insidansı AMGEVİTA/AMGEVİTA grubunda %68,4 (104/152), HUMİRA/HUMİRA grubunda %74,7 (59/79) ve HUMİRA/AMGEVİTA grubunda %72,7 (56/77) olmuş; nötralize edici antikörler geliştirme insidansı AMGEVİTA/AMGEVİTA grubunda %13,8 (21/152), HUMİRA/HUMİRA grubunda %20,3 (16/79) ve HUMİRA/AMGEVİTA grubunda %24,7 (19/77) olmuştur. HUMİRA/AMGEVİTA grubu geçişten önce ve sonra HUMİRA ve AMGEVİTA’ya maruz kalan katılımcılar için verileri yansıtır. HUMİRA’dan AMGEVİTA’ya geçiş yapan hastaların güvenlilik ve immünojenisite profilleri çalışma sonuna kadar (52. hafta) HUMİRA’ya devam edenler ile karşılaştırılabilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

40 mg’lık tek bir dozun subkutan uygulanmasından sonra adalimumabın absorpsiyonu ve dağılımı yavaştır ve doruk serum konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 5 gün sonra başlanmaktadır. Adalimumab ile yapılan 2 çalışmada, 40 mg’lık tek bir subkutan dozu takiben,

ortalama mutlak biyoyararlanımı %64 olmuştur. 0,25 ile 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır.

Yetişkin romatoid artritli hastalarda 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan adalimumab uygulamasını takiben ortalama kararlı durum çukur konsantrasyonları eş zamanlı uygulanan metotreksat olmaksızın yaklaşık 5 mikrogram/mL ve eş zamanlı uygulanan metotreksat ile 8-9 mikrogram/mL'dir. Kararlı durumda serum adalimumabın çukur düzeyleri 2 haftada bir ve haftada bir 20, 40 ve 80 mg'lık subkutan dozu takiben doz ile kabaca orantılı biçimde yükselmiştir.

Yaşları 4 ila 17 aralığında olan poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına subkutan yoldan iki haftada bir 24 mg/m² (maksimum 40 mg) uygulama sonrasında, ortalama çukur kararlı durum (20. haftadan 48. haftaya kadar ölçülen değerler) serum adalimumab konsantrasyonu eşzamanlı metotreksat olmaksızın adalimumab için 5,6 ± 5,6 µg/mL (%102 CV) ve eşzamanlı metotreksat ile birlikte adalimumab için 10,9 ± 5,2 µg/mL (%47,7 CV) olmuştur.

Yaşları 2 ila <4 aralığında olan veya 4 yaşında ya da daha büyük ve <15 kg olan, adalimumab 24 mg/m² dozlaması yapılan poliartiküler JIA tanılı hastalarda ortalama çukur kararlı durum serum adalimumab konsantrasyonları eşzamanlı metotreksat olmaksızın adalimumab için 6,0 ± 6,1 µg/mL (%101 CV) ve eşzamanlı metotreksat ile birlikte adalimumab için 7,9 ± 5,6 µg/mL (%71,2 CV) olarak saptanmıştır.

Yaşları 6 ila 17 aralığında olan entezitle ilişkili artrit hastalarına subkutan yoldan iki haftada bir 24 mg/m² (maksimum 40 mg) uygulama sonrasında, ortalama çukur kararlı durum (24. haftada ölçülen değerler) serum adalimumab konsantrasyonları eşzamanlı metotreksat olmaksızın adalimumab için 8,8 ± 6,6 µg/mL ve eşzamanlı metotreksat ile birlikte adalimumab için 11,8 ± 4,3 µg/mL olmuştur.

Psöriyazis tanılı erişkin hastalarda ortalama kararlı durum çukur konsantrasyonunun monoterapi tedavisinde iki haftada bir 40 mg adalimumab kullanımıyla 5 µg/mL olduğu belirlenmiştir.

Kronik plak psöriyazis bulunan pediatrik hastalara iki haftada bir subkutan 0,8 mg/kg (maksimum 40 mg) uygulanmasını takiben, ortalama ± SD kararlı durum adalimumab çukur konsantrasyonu yaklaşık 7,4 ± 5,8 µg/mL olmuştur (%79 CV).

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 şeklindeki adalimumab serum çukur konsantrasyonları elde edilmiştir. On ikinci hafta ile 36. hafta arasındaki ortalama sabit durum çukur konsantrasyonu, haftada bir kez adalimumab 40 mg tedavisi sırasında yaklaşık 8 ila 10 mikrogram/mL olarak saptanmıştır.

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 hastalığı hastalarında ortalama 7 mikrogram/mL olan ortalama kararlı durum çukur düzeyleri gözlemlenmiştir.

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

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

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

Üveit hastalarında, 0. haftada 80 mg 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.

Dağılım:

Romatoid artrit hastalarında adalimumabın tek doz farmakokinetiği 0,25 ila 10 mg/kg doz aralığında birkaç çalışmada tayin edilmiştir. 0,5 mg/kg (~40 mg) dozlardan sonra klirensler 11 ila 15 mL/saat, dağılım hacimleri (Vss) aralığı 5 ila 6 litredir. Romatoid artrit tanılı birçok hastaya ait sinoviyal sıvıdaki adalimumab konsantrasyonlarının serumdaki oranının %31-96'sına denk geldiği gözlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eliminasyon:

Ortalama terminal faz yarılanma ömrü yaklaşık iki hafta olarak saptanmıştır. 1.300'den fazla hastadan alınan veriler üzerinde yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri, adalimumab görünür klerensinin vücut ağırlığında artış ile arttığını açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarlama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klerensini minimal düzeyde etkiledikleri görülmüştür. Serum serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına [AAA]

bağlı olmayan) konsantrasyonlarının, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

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

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

AMGEVİTA, HUMİRA'ya farmakokinetik olarak benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek doz toksisitesi, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite gibi çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Sinomolgus maymunlarında 0,30 ve 100 mg/kg (9-17 maymun/grup) dozda bir embriyo-fetal gelişimsel toksisite/perinatal gelişim çalışması yapılmıştır ve fetüste adalimumaba bağlı zarar kanıtı göstermemiştir. Kemirgen TNF'sine sınırlı çapraz reaktivitesi olan bir antikör ve kemirgenlerde nötralize edici antikörlerin geliştirilmesi için uygun modeller olmaması nedeniyle ne karsinojenisite çalışmaları ne de standart fertilitate ve doğum sonrası toksisite değerlendirmesi, adalimumab ile gerçekleştirilmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyal asetik asit
Sukroz
Polisorbat 80
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları olmadığı için bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için kullanıma hazır kalem orijinal ambalajında saklayınız.

Tek bir kullanıma hazır kalem maksimum 25°C'ye kadar 14 gün saklanabilir. Kullanıma hazır kalem ışıktan korunmalı ve 14 gün içerisinde kullanılmamışsa atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

0,8 mL çözelti içeren hasta kullanımı için kullanıma hazır kalem bir kullanıma hazır şırınga içerir (tip I cam). Kalem, tek kullanımlık, elle kullanılan bir mekanik enjeksiyon aletidir. Kullanıma hazır kalemin iğne kapağı kuru doğal kauçuktan (lateks türevi) yapılmıştır (bkz. bölüm 4.4).

Her kutu bir veya iki adet tek kullanımlık kullanıma hazır kalem içerir.
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası diğer özel önlemler

AMGEVİTA enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak içindir. Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması ve uygun enjeksiyon tekniğinin hastaya yeterince öğretilmesinden sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta AMGEVİTA enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

AMGEVİTA, aynı kalem içerisinde başka bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No:10, Kule:2, Kat:25
4.Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/493

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.09.2018

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ