

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMIRA 20 mg/0,2 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör  
Steril

### UYARI

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

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

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin madde:**

Her bir kullanıma hazır enjektör, 20 mg/0,2 mL adalimumab içerir.

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

#### **Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Jüvenil idiyopatik artrit

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit



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

#### Entezit ile ilişkili artrit

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

#### Pediyatrik plak psöriyazis

HUMIRA, topikal ve geleneksel sistemik (siklosporin, metotreksat) tedaviler veya fototerapiye yeterli cevap vermeyen ya da uygun aday olmayan 4 yaş ve üstü çocuklarda ve ergenlerdeki şiddetli kronik plak psöriyazisin tedavisinde endikedir.

#### Pediyatrik Crohn Hastalığı

HUMIRA, primer beslenme tedavisi, kortikosteroid ve bir immünomodülatör içeren konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt alınan ya da bu tedaviyi tolere edemeyen veya bu tür tedavilerin kontrendike olduğu pediyatrik hastalarda (6 ila 17 yaş) şiddetli aktif Crohn hastalığı tedavisi için endikedir.

#### Pediyatrik Üveit

HUMIRA, 2 yaş ve üstü 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:**

HUMIRA tedavisi, HUMIRA'nın endike olduğu hastalıkların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologların HUMIRA ile tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmanla görüşmeleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). HUMIRA ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

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

HUMIRA ile tedavi sırasında, eş zamanlı diğer tedavilerin (örn., kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanlar) optimize edilmesi gerekmektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

#### Jüvenil idiyopatik artrit

#### 2 yaş ve üstü poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit



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

**Tablo 1. Poliartiküler Juvenil İdiyopatik Artritli Hastalar için HUMIRA 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 yaş altındaki çocuklarda HUMIRA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

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

#### Entezit ile ilişkili artrit

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

**Tablo 2. Entezit ile İlişkili Artriti Olan Hastalar için HUMIRA Dozu**

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

HUMIRA ile entezit ile ilişkili artriti olan 6 yaş altındaki hastalarda çalışma yapılmamıştır.

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

#### Pediyatrik plak psöriyazis

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

**Tablo 3. Plak Psöriyazisli Pediyatrik Hastalar için HUMIRA Dozu**

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

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



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

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

Bu endikasyonda 4 yaş altındaki çocuklarda HUMIRA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

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

#### Pediyatrik Crohn hastalığı

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

**Tablo 4. Crohn Hastalığı Olan Pediyatrik Hastalar için HUMIRA Dozu**

| <b>Hasta Ağırlığı</b>                                                                                                                                                                                                                            | <b>İndüksiyon Dozu</b>               | <b>4. Haftada Başlayan İdame Dozu</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| < 40 kg                                                                                                                                                                                                                                          | 0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg | İki haftada bir 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:<br>0. haftada 80 mg ve 2. haftada 40 mg  |                                      |                                       |
| ≥ 40 kg                                                                                                                                                                                                                                          | 0. haftada 80 mg ve 2. haftada 40 mg | İki haftada bir 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:<br>0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg |                                      |                                       |

Tedaviye yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, HUMIRA doz sıklığının haftada bire çıkarılması yarar sağlayabilir:

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

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

Bu endikasyonda 6 yaş altındaki küçük çocuklarda HUMIRA'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

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



## Pediyatrik üveit

2 yaş ve üstü üveit hastası çocuklar için önerilen HUMIRA dozu vücut ağırlığına dayanmaktadır (Tablo 5). HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

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

**Tablo 5. Pediyatrik Üveit Hastaları için HUMIRA Dozu**

| <b>Hasta Ağırlığı</b> | <b>Doz Rejimi</b>                                    |
|-----------------------|------------------------------------------------------|
| < 30 kg               | Metotreksat ile kombine olarak iki haftada bir 20 mg |
| ≥ 30 kg               | Metotreksat ile kombine olarak iki haftada bir 40 mg |

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

HUMIRA'nın 2 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda kullanımı mevcut değildir.

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

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

### **Uygulama şekli:**

HUMIRA, subkütan enjeksiyon yoluyla uzman bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılır. Detaylı uygulama şekli, ambalajın içindeki kullanma talimatında sunulmaktadır.

HUMIRA, farklı yitilik ve formlarda da mevcuttur.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

HUMIRA bu popülasyonlarda araştırılmamıştır. Herhangi bir doz önerisi yapılamaz.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

HUMIRA ile 2 yaş altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.



### 4.3. Kontrendikasyonlar

HUMIRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Adalimumaba veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite gösteren hastalarda;
- Aktif tüberküloz veya sepsis gibi şiddetli enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonların varlığında (bkz. Bölüm 4.4).
- Orta ila şiddetli derecede kalp yetmezliğı olan hastalarda (NYHA [New York Heart Association] sınıfı III/IV) (bkz. Bölüm 4.4).

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

### İzlenebilirlik

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

### Enfeksiyonlar

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

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

HUMIRA tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon gelişen hastalar yakından izlenmelidir ve tam bir tanısal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bir hastada yeni bir ciddi enfeksiyon veya sepsis geliştiğinde HUMIRA uygulaması kesilmelidir ve enfeksiyon kontrol altına alınan dek uygun antimikrobiyal veya antifungal tedavi başlatılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda veya hastada enfeksiyona predispozisyon yaratan, eş zamanlı immünosupresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğunda, doktorlar HUMIRA kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

### Ciddi enfeksiyonlar

HUMIRA kullanan hastalarda, sepsis de dahil olmak üzere, bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal, parazitik, viral ya da listeriyozis, lejyonellozis ve pnömosistis gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlara bağı olarak ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.



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

## **Tüberküloz**

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

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce bütün hastalar gerek aktif gerekse inaktif (latent) tüberküloz enfeksiyonu yönünden değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişide tüberküloz hikayesi veya daha önce aktif tüberkülozu olan hastalar ile temas öyküsü ve önceki ve/veya halen sürmekte olan immünosupresif tedaviler dahil ayrıntılı bir tıbbi değerlendirme içermelidir. Bütün hastalarda uygun tarama testleri (tüberkülin deri testi, akciğerk röntgeni gibi) yapılmalıdır (yerel öneriler uygulanabilir). Bu testlerin yürütülme şekli ve sonuçlarının hasta uyarı kartları üzerine kaydedilmesi önerilir. Doktorlara, özellikle ağır hastalığı olan veya immünkompromize hastalarda yalancı negatif tüberkülin deri testi sonuçlarının alınma riski hatırlatılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

Hastalar HUMIRA ile tedavi sırasında ya da tedaviden sonra, tüberküloz enfeksiyonunu düşündüren bulgular/semptomlar (rn., inat öksürük, gten düşme/kilo kaybı, düşük dereceli ateş, isteksizlik) ortaya çıktığında doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

## **Diğerk fırsat enfeksiyonlar**

HUMIRA uygulanan hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar dahil fırsat enfeksiyonlar gözlemlenmiştir. Bu enfeksiyonlar, TNF bloke edici ajan alan hastalarda her zaman teşhis edilememiştir, bu da uygun tedavinin gecikmesine ve bazen fatal sonuçlara neden olmuştur.



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

### **Hepatit B reaktivasyonu**

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

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

### **Nörolojik olaylar**

HUMIRA dahil TNF bloke edici ajanlar, nadir olgularda multipl skleroz ve optik nörit gibi santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklar ve Guillain Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalıkların ortaya çıkması veya bu hastalıkların klinik semptomlarının alevlenmesi ve/veya radyografik bulguların ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına HUMIRA tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda HUMIRA kullanma kararını dikkatle gözden geçirilmelidir. Bu bozukluklardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde, HUMIRA'nın kesilmesi düşünülmelidir. Orta üveit ile merkezi demiyelinizan bozukluklar arasında bilinen bir ilişki mevcuttur. Enfeksiyöz olmayan orta üveit hastalarında önceden mevcut olan veya gelişmekte olan merkezi demiyelinizan bozuklukların değerlendirilmesine yönelik olarak HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli şekilde nörolojik değerlendirme gerçekleştirilmelidir.

### **Alerjik reaksiyonlar**

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

### **İmmünosupresyon**

HUMIRA ile tedavi edilen 64 romatoid artrit hastasıyla yapılan bir çalışmada, gecikmiş tipte hipersensitivitenin baskılanması, immünoglobülin düzeylerinin baskılanması veya efektör T-,





B-, NK-hücrelerinin, monositlerin/makrofajların ve nötrofillerin sayılarında değişme olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmamıştır.

### **Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar**

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

Pazarlama sonrası dönemdeki adalimumab dahil, TNF bloke edici ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcı  $\leq 18$  yaş) çocuklar, ergenler ve genç erişkinler (22 yaşına kadar olanlar) arasında, bazıları ölümcül olmak üzere, maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısı lenfoma olurken, diğer vakalar genellikle immünosupresyon ile bağlantılı nadir maligniteler de dahil olmak üzere diğer çeşitli malignitelerdir. TNF bloke edici ajanlarla ile tedavi edilen çocuklar ve ergenlerde malignite gelişmesi riski göz ardı edilemez.

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

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

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

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

Bir başka TNF bloke edici ajan olan infliksimabın kullanımının değerlendirildiği, orta ve ağır dereceli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda tespit amaçlı olarak gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, 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 vardır. Bu nedenle, KOAH hastalarında ve yoğun sigara içilmesine bağlı malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF bloke edici ajan kullanılırken dikkatli olunmalıdır.



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

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

### **Hematolojik reaksiyonlar**

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

### **Aşılamalar**

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

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

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

### **Konjestif kalp yetmezliği**

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

### **Otoimmün süreçler**

HUMIRA ile tedavi, otoimmün antikorların oluşmasına yol açabilir. Uzun dönemli HUMIRA tedavisinin otoimmün hastalık gelişmesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Eğer bir hastada HUMIRA tedavisinden sonra, lupus benzeri sendromu düşündüren semptomlar gelişirse ve



hasta çift-sarmallı DNA'ya karşı antikorlar yönünden pozitif ise, HUMIRA tedavisine daha fazla devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8).

#### TNF bloke edici ajan veya biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların (bDMARD) birlikte uygulanması

Anakinra ve başka bir TNF bloke edici ajan olan etanerseptin birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda ciddi enfeksiyonlar görülmüş ve tek başına etanersept kullanımına göre ek bir yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra kombinasyon tedavisinde görülen advers olayların doğası gereği, benzer toksisiteler anakinra ile diğer TNF bloke edici ajanların kombinasyonunda da ortaya çıkabilir. Bu nedenle, adalimumab ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

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

#### **Cerrahi**

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

#### **İnce bağırsak obstrüksiyonu**

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

#### **Geriyatrik popülasyon:**

HUMIRA ile tedavi edilen 65 yaş üstündeki hastalarda görülen ciddi enfeksiyon sıklığı (%3,7), 65 yaşının altındaki hastalardan daha yüksek (%1,5) bulunmuştur. Bazılarında ölümcül sonuçlar görülmüştür. Yaşlı hastaların tedavisinde enfeksiyon riskine özellikle dikkat edilmelidir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıda “aşılamlar” başlığına bakınız.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

HUMIRA monoterapi olarak ve metotreksat ile kombine olarak romatoid artrit, poliyartiküler juvenil idiyopatik artrit ve psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. HUMIRA antikor oluşumu, metotreksat ile birlikte verildiğinde monoterapi şeklinde kullanımına kıyasla daha düşüktür. HUMIRA'nın metotreksat olmaksızın uygulanması, antikor oluşumunda artış, ayrıca adalimumabın klirensinde artma ve etkililiğinde azalma ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).



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

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

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Geriatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

### **4.6.Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların gebeliği önlemek için etkili kontrasepsiyon önlemleri almaları ve bu önlemlere son HUMIRA enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle devam etmeleri önerilmektedir.

#### **Gebelik dönemi**

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

Bir prospektif kohort çalışmasında, en az ilk trimester sırasında adalimumab ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) veya Crohn hastalığı (CH) olan 257 kadın ve adalimumab ile tedavi edilmemiş RA veya CH olan 120 kadın kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası, majör doğum kusurlarının doğum prevalansıdır. Majör doğum kusuru olan en az bir canlı doğum ile sonuçlanan gebelik oranı adalimumab ile tedavi edilen RA hastası kadınlarda 6/69 (%8,7) iken tedavi edilmeyenlerde 5/74 (%6,8) (düzeltilmemiş risk oranı 1,31, %95 güven aralığı 0,38-4,52); adalimumab ile tedavi edilen CH tanılı kadınlarda 16/152 (%10,5) iken tedavi edilmeyenlerde 3/32 (%9,4) (düzeltilmemiş risk oranı 1,14, %95 güven aralığı 0,31-4,16) olarak bulunmuştur. RA ve CH için kombine (temel farklılıklara göre hesaplanan) düzeltilmiş risk oranı 1,10'dur (%95 güven aralığı 0,45-2,73). İkincil sonlanım noktaları olan kendiliğinden düşük, minör doğum kusurları, erken doğum, doğum ölçüleri ve ciddi veya fırsatçı enfeksiyonlar için adalimumab ile tedavi edilen ve tedavi almamış kadınlar arasında belirgin



farklılıklar bulunmamakla birlikte ölü doğum veya malignite vakası bildirilmemiştir. Çalışma küçük örnek boyutlarını ve randomize olmayan çalışma dizaynını içeren metodolojik limitlere sahip olduğu için verilerin yorumlanması değişiklik gösterebilir.

Maymunlarda yürütülen bir gelişimsel toksisite çalışmasında herhangi bir maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite göstergesi bulunmamıştır. Adalimumabın postnatal toksisite üzerindeki etkisine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

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

Bununla birlikte, adalimumab gebelik sırasında alındığında plasentadan bebeğin serumuna geçebilir. Sonuç olarak da bu bebeklerde enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Anne karnında adalimumab maruziyeti bulunan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı (örn. BCG aşısı) uygulaması önerilmez.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

HUMIRA'nın taşıt ve makine kullanma yeteneği üzerine minör etkisi bulunabilir. HUMIRA uygulanmasını takiben vertigo ve görme bozukluğu görülebilir (bkz. Bölüm 4.8)

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### **Güvenlilik profilinin özeti**

HUMIRA, pivotal kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 60 ay veya daha uzun süreyle 9506 hasta üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmalar hastalık süresi kısa ya da uzun olan romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit (poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve entezit ile ilişkili artrit) hastalarının yanı sıra aksiyal spondiloartrit (ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit), psöriyatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveit hastalarını kapsamaktadır. Pivotal kontrollü çalışmalarda HUMIRA uygulanan 6089 hasta ve kontrollü dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3801 hasta dahil edilmiştir.



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

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

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

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

#### Pediyatrik popülasyon

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

#### İstenmeyen etkiler

Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır ve sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre aşağıda gösterilmektedir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ) ve bilinmiyor (mevcut veriler ile hesaplanamamaktadır). 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. İlave bilgilerin Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8. içerisinde yer alması durumunda, sistem organ sınıfı sütununda yıldız (\*) işareti bulunmaktadır.

#### **Enfeksiyon ve enfestasyonlar\***

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Çok yaygın:     | Solunum yolu enfeksiyonları, (alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, sinüzit, farenjit, nazofarenjit ve herpes virüsüne bağlı pnömoni dahil)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Yaygın:         | Sistemik enfeksiyonlar (sepsis, kandidiyazis ve influenza dahil), intestinal enfeksiyonlar (viral gastroenterit dahil), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (paronişi, selülit, impetigo, nekrotizan fasiit ve herpes zoster dahil), kulak enfeksiyonları, oral enfeksiyonlar (herpes simpleks, oral herpes ve diş enfeksiyonları dahil), üreme sistemi enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), fungal enfeksiyonlar, eklem enfeksiyonları |
| Yaygın olmayan: | Nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidyoidomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), bakteriyal enfeksiyonlar, göz                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |



enfeksiyonları, divertikülit<sup>1)</sup>

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

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

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları\***

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

**Bağışıklık sistemi hastalıkları\***

|                 |                                                      |
|-----------------|------------------------------------------------------|
| Yaygın:         | Aşırı duyarlılık, alerjiler (mevsimsel alerji dahil) |
| Yaygın olmayan: | Sarkoidosis <sup>1)</sup> , vaskülit                 |
| Seyrek:         | Anafilaksi <sup>1)</sup>                             |

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

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

**Psikiyatrik hastalıklar**

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

**Sinir sistemi hastalıkları\***

|                 |                                                                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Çok yaygın:     | Baş ağrısı                                                                                            |
| Yaygın:         | Parestezi (hipoastezi dahil), migren, sinir kökü sıkışması                                            |
| Yaygın olmayan: | Serebrovasküler olay <sup>1)</sup> (SVO), tremor, nöropati                                            |
| Seyrek:         | Multipl skleroz, demiyelinizan hastalıklar (örn; optik nörit, Guillain- Barré sendromu) <sup>1)</sup> |

**Göz hastalıkları**

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

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

|                 |                            |
|-----------------|----------------------------|
| Yaygın:         | Vertigo                    |
| Yaygın olmayan: | Sağırılık, kulak çınlaması |

**Kardiyak hastalıklar\***

|                 |                                                                       |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Yaygın:         | Taşikardi                                                             |
| Yaygın olmayan: | Miyokard infarktüsü <sup>1)</sup> , aritmi, konjestif kalp yetmezliği |
| Seyrek:         | Kardiyak arrest                                                       |



**Vasküler hastalıklar**

|                 |                                                             |
|-----------------|-------------------------------------------------------------|
| Yaygın:         | Hipertansiyon, ciltte kızarıklık, hematoma                  |
| Yaygın olmayan: | Vasküler arteriyel oklüzyon, tromboflebit, aortik anevrizma |

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar\***

|                 |                                                                                                                                                |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yaygın:         | Astım, dispne, öksürük                                                                                                                         |
| Yaygın olmayan: | Pulmoner embolizm <sup>1)</sup> , interstisyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömonit, plevral efüzyon <sup>1)</sup> |
| Seyrek:         | Pulmoner fibrosis <sup>1)</sup>                                                                                                                |

**Gastrointestinal hastalıklar**

|                 |                                                                        |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------|
| Çok yaygın:     | Abdominal ağrı, bulantı ve kusma                                       |
| Yaygın:         | Gİ hemoraji, dispepsi, gastroözofajeal reflü hastalığı, sicca sendromu |
| Yaygın olmayan: | Pankreatit, disfaji, yüz ödemi                                         |
| Seyrek:         | İntestinal perforasyon <sup>1)</sup>                                   |

**Hepatobiliyer hastalıklar\***

|                 |                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Çok yaygın:     | Karaciğer enzimlerinin artması                                                                               |
| Yaygın olmayan: | Kolesistit ve kolelitiyazis, hepatik steatoz, yükselmiş bilirubin değerleri                                  |
| Seyrek:         | Hepatit, hepatit B enfeksiyonunun tekrarlama (reaktivasyonu) <sup>1)</sup> , otoimmün hepatit <sup>1)†</sup> |
| Bilinmiyor:     | Karaciğer yetmezliği <sup>1)</sup>                                                                           |

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

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

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

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

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

|                 |                           |
|-----------------|---------------------------|
| Yaygın:         | Renal yetmezlik, hematüri |
| Yaygın olmayan: | Nöktüri                   |

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

|                 |                     |
|-----------------|---------------------|
| Yaygın olmayan: | Eretil disfonksiyon |
|-----------------|---------------------|

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar\***

|             |                                                              |
|-------------|--------------------------------------------------------------|
| Çok yaygın: | Enjeksiyon yerinde reaksiyon (enjeksiyon yeri eritemi dahil) |
| Yaygın:     | Göğüs ağrısı, ödem, pireksi <sup>1)</sup> (ateş)             |





Yaygın olmayan: İnflamasyon

### **Araştırmalar**

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

Bilinmiyor: Kilo artışı<sup>2)</sup>

### **Yaralanma ve zehirlenme**

Yaygın: Yara yerinde iyileşmede gecikme

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

\*\* Açık etiketli uzatma çalışmalarını içermektedir.

<sup>1)</sup> Spontan bildirim verileri dahildir.

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

<sup>†</sup> Pazarlama sonrası dönemde TNF alfa inhibitörleri kullanan hastalarda seyrek otoimmün hepatit vakaları raporlanmıştır.

### **Üveit:**

HUMIRA ile iki haftada bir tedavi uygulanan üveit hastalarının güvenlik profili, HUMIRA’nın bilinen güvenlik profiliyle tutarlılık göstermiştir.

### **Seçilen advers reaksiyonların tanımı:**

#### *Enjeksiyon yeri reaksiyonları*

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal kontrollü klinik çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %12,9’unda enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem ve/veya kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme) görülmesine karşın plasebo ya da aktif kontrol alanların %7,2’sinde de bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

#### *Enfeksiyonlar*

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

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



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

#### *Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar*

Jüvenil idiyopatik artrit (poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit ve entezit ile ilişkili artrit) hastalarındaki HUMIRA çalışmaları sırasında 655,6 hasta yılı maruziyeti olan 249 pediatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Buna ilave olarak, Crohn hastalığı olan pediatrik hastalarda HUMIRA çalışmaları sırasında 498,1 hasta yılı maruziyeti olan 192 pediatrik hastada malignite gözlemlenmemiştir. Kronik plak psöriyazisi olan pediatrik hastalardaki bir çalışmada 80 hasta yılı maruziyeti olan 77 pediatrik plak psöriyaz hastasında malignite gözlemlenmemiştir. Pediatrik üveit hastalarındaki bir HUMIRA çalışmada 58,4 hasta yılı maruziyeti olan 60 pediatrik hastada hiçbir malignite gözlemlenmemiştir.

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

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

Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası deneyimlere göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında spontan bildirilen malignite oranı, 1000 hasta tedavi yılı başına ortalama 2,7'dir. Spontan bildirilen melanoma-dışı cilt kanserleri ve lenfomaların oranı, sırasıyla 1000 hasta tedavi yılı başına yaklaşık olarak 0,2 ve 0,3'tür (bkz. Bölüm 4.4).

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



### *Otoantikorlar*

I-V numaralı romatoid artrit çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikor testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %11,9'unda, plasebo ve aktif kontrol ajanıyla tedavi edilen hastaların %8,1'inde başlangıç döneminde negatif olan anti-nükleer antikörlerin 24. haftada pozitif titrelerde olduğu bildirilmiştir. Bütün romatoid artrit ve psöriyatik artrit çalışmalarında HUMIRA ile tedavi edilen 3441 hastadan 2'sinde yeni başlayan lupusa benzer sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlemlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya santral sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

### *Hepatobiliyer olaylar*

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

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

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

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

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

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

Erişkin üveit hastaları üzerinde 80 haftaya varan süreyle gerçekleştirilen, HUMIRA tedavisi ve kontrol tedavisinin sırasıyla 166,5 gün ve 105 günlük medyan (ortanca) maruziyetin olduğu kontrollü HUMIRA çalışmalarında (başlangıç dozu 0. haftada 80 mg dozunu takiben 1. haftadan başlanarak iki haftada bir 40 mg), HUMIRA tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde ve kontrol tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde  $\geq 3 \times \text{NÜS}$  düzeyinde ALT yükselmeleri ortaya çıkmıştır.



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

Azatioprin / 6-merkaptopurin ile eş zamanlı tedavi

Erişkin Crohn hastalarında yapılan çalışmalarda, HUMIRA'nın tek başına kullanımı ile kıyaslandığında, HUMIRA ve azatioprin/6-merkaptopurin 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](http://www.titck.gov.tr) ; e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr) ; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Klinik çalışmalar sırasında doz kısıtlayıcı toksisite gözlemlenmemiştir. Değerlendirilen en yüksek doz düzeyi 10 mg/kg'lık multipl intravenöz dozlar olup; önerilen dozun yaklaşık 15 katıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

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

ATC kodu: L04AB04

#### Etki mekanizması

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

Adalimumab, lökosit migrasyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin düzeylerindeki değişiklikler de dahil olmak üzere, TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları da modüle eder (ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 için IC<sub>50</sub> değeri 0,1-0,2 nM).

#### Farmakodinamik etkiler

Romatoid artrit hastalarında HUMIRA tedavisinden sonra inflamasyonun akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)) ve serum sitokinlerinin (IL-6) düzeylerinde başlangıç değerlerine kıyasla hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. HUMIRA uygulamasından sonra, kırık hasarından sorumlu olan ve dokunun yeniden



yapılanması sürecine yol açan matriks metalloproteinazların (MMP-1 ve MMP-3) düzeyleri de düşmüştür. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda kronik inflamasyonun hematolojik bulgularında çoğunlukla düzelme meydana gelmiştir.

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

### Klinik etkililik ve güvenlilik

#### *Romatoid artriti olan erişkinler*

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

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

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

RA III çalışmasında haftada 12,5-25 mg metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen veya 10 mg/hafta metotreksata intoleransı olan 18 yaş ve üstü 619 orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit hastası değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç grup vardır. İlk gruba 52 hafta süreyle her hafta plasebo enjeksiyonu uygulanmıştır. İkinci gruba 52 hafta süreyle her hafta 20 mg HUMIRA verilmiştir. Üçüncü gruba dönüşümlü olarak alternatif haftalarda plasebo enjeksiyonları yapılmak üzere iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanmıştır. İlk 52 hafta tamamlandıktan sonra, 457 hasta 10 yıla varan süreyle iki haftada bir 40 mg HUMIRA/MTX uygulanan açık etiketli bir uzatma fazına kaydedilmiştir.

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



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

RA I, II ve III çalışmalarının primer sonlanım noktası ve RA IV çalışmasının sekonder sonlanım noktası 24. veya 26. haftalarda ACR 20 yanıtına ulaşan hastaların yüzdesidir. RA V çalışmasında primer sonlanım noktası, 52. haftada ACR 50 yanıtı elde edilen hastaların yüzdesidir. RA III ve V çalışmalarında, 52. haftada hastalık progresyonunun (röntgen sonuçlarıyla saptanan) gerilemesi, ilave bir primer sonlanım noktası olmuştur. RA III çalışmasında aynı zamanda yaşam kalitesindeki değişimler de primer sonlanım noktası olmuştur.

#### ACR yanıtı

HUMIRA ile tedavi edilen ve ACR 20, 50 ve 70 yanıtlarına ulaşan hastaların yüzdesi RA I, II ve III çalışmaları arasında tutarlı olmuştur. İki haftada bir 40 mg dozu ile alınan sonuçlar, Tablo 6'da özetlenmektedir.

**Tablo 6. Plasebo – Kontrollü Çalışmalardaki ACR Yanıtları (Hasta Yüzdesi)**

| Yanıt  | RA I Çalışması <sup>a**</sup>        |                                                   | RA II Çalışması <sup>a**</sup> |                              | RA III Çalışması <sup>a**</sup>       |                                                    |
|--------|--------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|        | Plasebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | HUMIRA <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Plasebo<br>n=110               | HUMIRA <sup>b</sup><br>n=113 | Plasebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=200 | HUMIRA <sup>b</sup> /<br>MTX <sup>c</sup><br>n=207 |
| ACR 20 |                                      |                                                   |                                |                              |                                       |                                                    |
| 6. ay  | %13,3                                | %65,1                                             | %19,1                          | %46                          | %29,5                                 | %63,3                                              |
| 12. ay | GD                                   | GD                                                | GD                             | GD                           | %24                                   | %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                                              |

<sup>a</sup> RA I çalışmasında 24. haftada, RA II çalışmasında 26. haftada ve RA III çalışmasında 24 ve 52. haftalarda

<sup>b</sup> İki haftada bir uygulanan 40 mg HUMIRA

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*p< 0,01, plaseboya karşı HUMIRA

GD= Geçerli değil

RA I-IV çalışmalarında ACR yanıtı kriterlerinin bütün bireysel bileşenleri (duyarlı ve şiş eklemlerin sayısı, doktor ve hasta tarafından yapılan hastalık aktivitesi ve ağrı değerlendirmeleri, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) skorları ve CRP (mg/dL) değerleri),



24. veya 26. haftalarda plaseboya göre düzelme göstermiştir. RA III çalışmasında bu düzelmeler 52 hafta boyunca sürdürülmüştür.

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

RA IV çalışmasında HUMIRA artı standart tedavi gören hastaların ACR 20 yanıtı, plasebo artı standart tedavi ile tedavi edilen hastalardaki yanıtı göre istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde daha iyi olmuştur ( $p < 0,001$ ).

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

Erken dönemdeki ve daha önce metotreksat kullanmamış romatoid artrit hastalarının yer aldığı RA V çalışmasında, HUMIRA ve metotreksat ile yapılan kombinasyon tedavisi 52. haftada, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı olarak daha yüksek ACR yanıtları sağlamış ve bu yanıtlar 104. haftaya kadar sürdürülebilmektedir. (bkz. Tablo 7).

**Tablo 7. RA V Çalışmasındaki ACR Yanıtları (hastaların yüzdesi)**

| Yanıt                                                                                                                                                                   | MTX<br>n=257 | HUMIRA<br>n=274 | HUMIRA/MTX<br>n=268 | p-değeri <sup>a</sup> | p-değeri <sup>b</sup> | p-değeri <sup>c</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ACR 20                                                                                                                                                                  |              |                 |                     |                       |                       |                       |
| 52. hafta                                                                                                                                                               | %62,6        | %54,4           | %72,8               | 0,013                 | < 0,001               | 0,043                 |
| 104. hafta                                                                                                                                                              | %56          | %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                 | < 0,001               | < 0,001               | 0,162                 |
| ACR 70                                                                                                                                                                  |              |                 |                     |                       |                       |                       |
| 52. hafta                                                                                                                                                               | %27,2        | %25,9           | %45,5               | < 0,001               | < 0,001               | 0,656                 |
| 104. hafta                                                                                                                                                              | %28,4        | %28,1           | %46,6               | < 0,001               | < 0,001               | 0,864                 |
| a. p değeri metotreksat monoterapisi ve HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir. |              |                 |                     |                       |                       |                       |
| b. p değeri HUMIRA monoterapisi ve HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.      |              |                 |                     |                       |                       |                       |
| c. p değeri HUMIRA monoterapisi ve metotreksat monoterapisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.                     |              |                 |                     |                       |                       |                       |

RA V çalışması için yapılan açık etiketli uzatma çalışmasında, 10 yıla varan bir süre boyunca takip edildiğinde ACR yanıt oranları korunmuştur. İki haftada bir HUMIRA 40 mg grubuna randomize edilmiş olan 542 hastanın 170'i, iki haftada bir HUMIRA 40 mg tedavisine 10 yıl



boyunca devam etmiştir. Bunlar arasında yer alan 154 hastada (%90,6) ACR 20, 127 hastada (%74,7) ACR 50 ve 102 hastada (%60) ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

52. haftada HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi gören hastaların %42,9’unda klinik remisyon (DAS28 (CRP) < 2,6) sağlanırken, bu oran metotreksat monoterapisi alan hastalarda %20,6 ve HUMIRA monoterapisi alan hastalarda %23,4 olmuştur. HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi, yakın dönemde tanı konulmuş orta ila şiddetli derecede romatoid artriti olan hastalarda düşük hastalık durumunun sağlanmasında metotreksat ve HUMIRA monoterapilerinden klinik ve istatistik olarak daha üstündür (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). İki monoterapi kolundaki yanıtlar benzerdir ( $p=0,447$ ). Açık etiketli uzatma çalışmasına katılan ve ilk olarak HUMIRA monoterapisi ya da HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi grubuna randomize edilmiş olan 342 hastanın 171’i 10 yıllık HUMIRA tedavisini tamamlamıştır. Bunlar arasında yer alan 109 hastanın (%63,7) 10 yıl sonunda remisyonda olduğu bildirilmiştir.

#### Radyografik yanıt

HUMIRA ile tedavi edilen hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu RA III çalışmasında, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve Modifiye Total Sharp Skoru (mTSS) ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem aralığı daralma skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir. HUMIRA/metotreksat hastaları, 6. ve 12. aylarda tek başına metotreksat alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha az radyografik progresyon göstermişlerdir (bkz. Tablo 8).

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

**Tablo 8. RA III Çalışmasında 12 Ay Boyunca Görülen Radyografik Ortalama Değişimler**

|                        | Plasebo/<br>MTX <sup>a</sup> | HUMIRA/MTX<br>iki haftada bir<br>40 mg | Plasebo/MTX-<br>HUMIRA/MTX<br>(%95 GA <sup>b</sup> ) | p-değeri             |
|------------------------|------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|
| Total Sharp Skoru      | 2,7                          | 0,1                                    | 2,6 (1,4, 3,8)                                       | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Erozyon skoru          | 1,6                          | 0                                      | 1,6 (0,9, 2,2)                                       | < 0,001              |
| EAD <sup>d</sup> skoru | 1                            | 0,1                                    | 0,9 (0,3, 1,4)                                       | 0,002                |

<sup>a</sup> Metotreksat

<sup>b</sup> Metotreksat ve HUMIRA arasında değişim skorlarındaki farklılıkların %95 güven aralıkları

<sup>c</sup> Sıralı analize (rank analysis) dayalı olarak

<sup>d</sup> Eklem Aralığında Daralma

GA: Güven Aralığı

RA V çalışmasında, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş olup modifiye Total Sharp Skoru değişim şeklinde ifade edilmiştir (bkz. Tablo 9).





**Tablo 9. RA V Çalışmasında 52. Haftada Radyografik Ortalama Değişimler**

|                   | MTX<br>n=257<br>(%95 GA) | HUMIRA<br>n=274<br>(%95 GA) | HUMIRA/MTX<br>n=268<br>(%95 GA) | p değeri <sup>a</sup> | p değeri <sup>b</sup> | p değeri <sup>c</sup> |
|-------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Total Sharp skoru | 5,7 (4,2-7,3)            | 3 (1,7-4,3)                 | 1,3 (0,5-2,1)                   | < 0,001               | 0,002                 | < 0,001               |
| Erozyon skoru     | 3,7 (2,7-4,7)            | 1,7 (1-2,4)                 | 0,8 (0,4-1,2)                   | < 0,001               | 0,0082                | < 0,001               |
| EAD skoru         | 2 (1,2-2,8)              | 1,3 (0,5-2,1)               | 0,5 (0-1)                       | < 0,001               | 0,0037                | 0,151                 |

<sup>a</sup> p değeri, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.

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

<sup>c</sup> p değeri, HUMIRA monoterapisi ve metotreksat monoterapisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

GA: Güven Aralığı

52 haftalık ve 104 haftalık tedavilerden sonra progresyon göstermeyen (modifiye Total Sharp Skoru'nda başlangıç dönemine göre değişim  $\leq 0,5$ ) hastaların yüzdesi, HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi ile (sırasıyla %63,8 ve %61,2), metotreksat monoterapisi (sırasıyla %37,4 ve %33,5,  $p < 0,001$ ) ve HUMIRA monoterapisine (sırasıyla %50,7,  $p < 0,002$  ve %44,5,  $p < 0,001$ ) kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir.

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

#### Yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon

Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (HAQ) iş göremezlik indeksi kullanılarak sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon, orijinal uygunlukta ve iyi-kontrollü dört çalışmada değerlendirilmiştir; bu değerlendirmeler RA III çalışmasının 52. haftasında önceden tanımlanmış bir primer sonlanım noktasıdır. Dört çalışmanın tamamında, HUMIRA'nın bütün dozları/doz şemaları plasebo ile karşılaştırıldığında 6. ayda HAQ anketinin iş göremezlik indeksinde başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüş ve aynı durum RA III çalışmasında 52. haftada da gözlemlenmiştir. Bu dört çalışmanın hepsinde Kısa Sağlık Çalışma Formu (SF 36) sonuçları, Fiziksel Bileşen Özeti (PCS) skorları istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde, HUMIRA'nın bütün dozları/doz şemaları için bu bulguları desteklemektedir, aynı zamanda ağrı ve vitalite skorları ise, iki haftada bir 40 mg dozu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Kronik Hastalık Tedavisi Fonksiyonel Değerlendirme (FACIT) skorlarının değerlendirildiği üç çalışmanın hepsinde de (RA I, III, IV çalışmaları), bu skorlar ile ölçülen yorgunlukta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür.

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



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

### *Erişkin plak psöriyazis*

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği randomize, çift-kör çalışmalarda sistemik tedavi veya fototerapi adayı olan erişkin kronik plak psöriyazis (Ps) ( $\geq 10$  Vücut Yüzey Alanı (VYA) tutulumu ve Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI)  $\geq 12$  veya  $\geq 10$ ) hastalarında değerlendirilmiştir. Psöriyazis I ve II çalışmasına kayıt edilen hastaların %73'ü önceden sistemik tedavi veya fototerapi almışlardır. HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği ayrıca, randomize çift-kör bir çalışmada (Psöriyazis III çalışması), sistemik tedavi adayı olan ve el ve/veya ayak psöriyazisi ile birlikte orta ila şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi bulunan erişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

Psöriyazis I çalışmasında (REVEAL) üç tedavi dönemi içinde 1212 hasta değerlendirilmiştir. A döneminde, hastalar plasebo veya başlangıç 80 mg HUMIRA dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 40 mg HUMIRA almışlardır. 16 haftalık tedaviden sonra en az PASI 75 yanıtına ulaşan hastalar (PASI skorunda başlangıca göre en az %75 düzelme olması) B dönemine girmişler ve iki haftada bir açık etiketli olarak 40 mg HUMIRA almışlardır. 33. haftada  $\geq$  PASI 75 yanıtını koruyan ve A döneminde orijinal olarak aktif tedaviye randomize edilmiş olan hastalar, tekrar randomize edilerek C döneminde ilave 19 hafta boyunca, iki haftada bir 40 mg HUMIRA tedavisi veya plasebo almışlardır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 18,9'dur ve başlangıçtaki Hekimin Global Değerlendirme (PGA) skoru "orta" (dahil edilen hastaların %53'ü), "şiddetli" (%41) ila "çok şiddetli" (%6) oranlarında değişmiştir.

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

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

Psöriyazis I ve II çalışmasında, primer sonlanım noktası başlangıca göre 16. haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır (Tablo 10 ve 11).



**Tablo 10. Ps I Çalışması (REVEAL) - 16. Haftadaki Etkililik Sonuçları**

|                                                                                                            | <b>Plasebo<br/>N=398<br/>n (%)</b> | <b>İki haftada bir 40 mg HUMIRA<br/>N=814<br/>n (%)</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                               | 26 (6,5)                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                 |
| <b>PASI 100</b>                                                                                            | 3 (0,8)                            | 163 (20) <sup>b</sup>                                   |
| <b>PGA: Temiz/minimal</b>                                                                                  | 17 (4,3)                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                 |
| <sup>a</sup> PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı, merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplanmıştır. |                                    |                                                         |
| <sup>b</sup> p< 0,001, Plasebo karşısında HUMIRA                                                           |                                    |                                                         |

**Tablo 11. Ps II Çalışması (CHAMPION) - 16. Haftadaki Etkililik Sonuçları**

|                                                 | <b>Plasebo<br/>N=53<br/>n (%)</b> | <b>MTX<br/>N=110<br/>n (%)</b> | <b>İki haftada bir 40 mg HUMIRA<br/>N=108<br/>n (%)</b> |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>≥ PASI 75</b>                                | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                               |
| <b>PASI 100</b>                                 | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                               |
| <b>PGA: Temiz/minimal</b>                       | 6 (11,3)                          | 33 (30)                        | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                               |
| <sup>a</sup> p< 0,001 Plaseboya karşı HUMIRA    |                                   |                                |                                                         |
| <sup>b</sup> p< 0,001 Metotreksata karşı HUMIRA |                                   |                                |                                                         |
| <sup>c</sup> p< 0,01 Plaseboya karşı HUMIRA     |                                   |                                |                                                         |
| <sup>d</sup> p< 0,05 Metotreksata karşı HUMIRA  |                                   |                                |                                                         |

Psöriyazis I çalışmasında, PASI 75 yanıtına ulaşan ve 33. haftada plasebo almak üzere yeniden randomize edilen hastaların %28'i, HUMIRA'ya devam edenlerin %5'ine kıyasla (p< 0,001) "yeterli yanıtın kaybı"nı yaşamıştır (33. haftadan sonra ve 52. hafta veya öncesinde 33. haftaya kıyasla PASI skorunda en az 6 puanlık artış ile başlangıca kıyasla < PASI 50 yanıtı ile sonuçlanan PASI skoru). Plaseboya tekrar randomize edildikten sonra yeterli yanıtı kaybeden ve ardından açık etiketli uzatma çalışmasına alınan hastaların %38 (25/66) ve %55'i (36/66) sırasıyla 12 ve 24 haftalık yeniden tedavi sonrasında PASI 75 yanıtına ulaşmıştır.

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

Toplam 347 stabil yanıt veren hasta, açık etiketli bir uzatma çalışmasında tedaviyi kesme ve yeniden tedaviye başlama yönünden değerlendirmeye katılmıştır. Tedaviyi kesme periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içerisinde geri dönmüş, medyan nüks (PGA "orta" veya daha kötü seviyesine düşüş) süresi yaklaşık 5 ay olmuştur. Bu hastaların hiçbirinde tedaviyi durdurma döneminde rebound etkisi görülmemiştir. Yeniden tedavi periyoduna alınan hastaların toplam %76,5'inin (218/285), tedaviyi kesme döneminde nüks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde, 16 haftalık yeniden tedaviden sonra PGA yanıtı "temiz"



veya “minimal” olmuştur (tedaviyi kesme döneminde nüks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1 [123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi kesme döneminden öncesine benzer bir güvenilirlik profili gözlemlenmiştir.

DLQI’de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) plasebo (Psöriyazis I ve II çalışması) ve MTX (Psöriyazis II çalışması) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 16. haftada anlamlı düzeltilmeler olduğu gösterilmiştir. Çalışma I’de, SF 36’nın fiziksel ve mental skorlarındaki iyileşmeler plasebo düzeyleri ile karşılaştırıldığında anlamlıdır.

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

Orta ila şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi ve el ve/veya ayak psöriyazisi bulunan 72 hastada gerçekleştirilen Psöriyazis III çalışmasında (REACH), HUMIRA’nın plaseboya karşı etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalara 16 hafta boyunca, 80 mg HUMIRA başlangıç dozu, bunu takiben her iki haftada bir 40 mg (ilk dozdan bir hafta sonra başlayarak) HUMIRA veya plasebo verilmiştir. 16. haftada, plasebo alan hastalara kıyasla, HUMIRA alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bir çoğunluğunda, el ve/veya ayaklarda ‘temiz’ veya ‘neredeyse temiz’ PGA sonucu elde edilmiştir (sırasıyla %30,6’ya kıyasla %4,3, [P=0,014]).

Psöriyazis IV çalışmasında, orta ila şiddetli tırnak psöriyazisi hastalığı olan 217 erişkin hastada HUMIRA’nın plaseboya karşı etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar, ya 80 mg HUMIRA başlangıç dozunun ardından iki haftada bir 40 mg HUMIRA (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) ya da 26 hafta boyunca plasebo ve bunu takiben ilave 26 hafta boyunca açık etiketli HUMIRA tedavisi almıştır. Tırnak psöriyazisi hastalığına ilişkin değerlendirmeler arasında Modifiye Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) yer almaktadır (bkz. Tablo 12). HUMIRA, deri tutulumu derecesi farklı olan (VYA  $\geq$  %10 [hastaların %60’ı] ve VYA < %10 ve  $\geq$  %5 [hastaların %40’ı]) tırnak psöriyazisli hastalarda tedavi yararı göstermiştir.

**Tablo 12. Psöriyazis IV Çalışmasında 16, 26 ve 52. Haftalardaki Etkililik Sonuçları**

| Sonlanım Noktası                                             | 16. Hafta<br>Plasebo-Kontrollü |                                             | 26. Hafta<br>Plasebo-Kontrollü |                                             | 52. Hafta<br>Açık-Etiketli                 |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                              | Plasebo<br>N = 108             | HUMIRA<br>iki haftada<br>bir 40 mg<br>N=109 | Plasebo<br>N = 108             | HUMIRA<br>iki haftada bir<br>40 mg<br>N=109 | HUMIRA<br>iki haftada bir<br>40 mg<br>N=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                         | 2,9                            | 26 <sup>a</sup>                             | 3,4                            | 46,6 <sup>a</sup>                           | 65                                         |
| PGA-F<br>temiz/minimal ve $\geq$<br>2-derece iyileşme<br>(%) | 2,9                            | 29,7 <sup>a</sup>                           | 6,9                            | 48,9 <sup>a</sup>                           | 61,3                                       |
| Toplam parmak<br>tırnağında yüzdesel<br>değişim NAPSI (%)    | -7,8                           | -44,2 <sup>a</sup>                          | -11,5                          | -56,2 <sup>a</sup>                          | -72,2                                      |
| <sup>a</sup> p< 0,001 plaseboya karşı HUMIRA                 |                                |                                             |                                |                                             |                                            |



HUMIRA ile tedavi edilen hastalar, 26. haftada DLQI’de plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeltilmeler göstermiştir.

### *Erişkin Crohn Hastalığı*

HUMIRA dozlarının güvenliliği ve etkililiği, 1500’ü aşkın orta ila şiddetli derecede aktif Crohn hastasında (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI)  $\geq 220$  ve  $\leq 450$ ) randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarda eş zamanlı kullanımına izin verilmiş ve hastaların %80’i bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir.

Klinik remisyona indüksiyonu (CDAI  $< 150$  olarak tanımlanmıştır), CD I (CLASSIC I) ve CD II çalışması (GAIN), isimli iki çalışmada değerlendirilmiştir. CD I çalışmasında daha önce TNF bloke edici ajan kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir: 0. ve 2. haftada plasebo, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA, 0. haftada 80 mg ve 2. haftada 40 mg HUMIRA ve 0. haftada 40 mg ve 2. haftada 20 mg HUMIRA. CD II çalışmasında, infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya infliksimabı tolere edemeyen 325 hasta, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA veya 0. hafta ve 2. haftada plaseboya randomize edilmişlerdir. Primer yanıt vermeyen hastalar çalışmanın dışında bırakılmış ve bu nedenle bu hastalar daha fazla değerlendirilmemiştir.

Klinik remisyona idamesi CD III çalışmasında (CHARM) değerlendirilmiştir. CD III çalışmasında 854 hasta, önce açık etiketli olarak 0. haftada 80 mg HUMIRA ve 2. haftada 40 mg HUMIRA almışlardır. Hastalar daha sonra 4. haftada iki haftada bir 40 mg HUMIRA, haftada bir 40 mg HUMIRA veya plaseboya randomize edilmişlerdir. Toplam çalışma süresi 56 haftadır. 4. haftada klinik yanıt veren hastalar (CDAI  $\geq 70$ ’e düşüş) katmanlara ayrılmış ve 4. haftada klinik yanıt vermeyenlerden ayrı olarak analiz edilmişlerdir. 8. haftadan sonra kortikosteroidin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

CD I ve CD II çalışmasındaki remisyona indüksiyonu ve yanıt oranları Tablo 13’te sunulmaktadır.

**Tablo 13. Klinik Remisyon ve Klinik Yanıt İndüksiyonu (Hastaların Yüzdesi)**

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

Bütün p-değerleri HUMIRA ve plasebonun ikili karşılaştırmalarıdır

\* p< 0,001

\*\* p< 0,01

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



CD III çalışmasında, 4. haftada hastaların %58'i (499/854) klinik yanıt vermiş ve primer analizde değerlendirilmiştir. 4. haftadaki klinik yanıt alınanların %48'i, daha önce başka TNF bloke edici ajan kullanmış olan hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 14'te sunulmuştur. Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF bloke edici ajan uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

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

**Tablo 14. Klinik Remisyon ve Yanıtın Sürdürülmesi (Hasta Yüzdesi)**

|                                                             | <b>Plasebo</b> | <b>İki haftada bir 40 mg HUMIRA</b> | <b>Haftada bir 40 mg HUMIRA</b> |
|-------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| <b>26. hafta</b>                                            | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                        | <b>N=157</b>                    |
| Klinik remisyon                                             | %17            | %40*                                | %47*                            |
| Klinik yanıt (CR-100)                                       | %27            | %52*                                | %52*                            |
| >=90 gün <sup>a</sup> steroidsiz remisyonunda olan hastalar | %3 (2/66)      | %19 (11/58)**                       | %15 (11/74)**                   |
| <b>56. hafta</b>                                            | <b>N=170</b>   | <b>N=172</b>                        | <b>N=157</b>                    |
| Klinik remisyon                                             | %12            | %36*                                | %41*                            |
| Klinik yanıt (CR-100)                                       | %17            | %41*                                | %48*                            |
| > = 90 gün <sup>a</sup> steroidsiz remisyonundaki hastalar  | %5 (3/66)      | %29 (17/58)*                        | %20 (15/74)**                   |

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

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

a Başlangıçta kortikosteroid kullananlar

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

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

#### Yaşam kalitesi

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



### *Erişkin üveit*

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

UV I çalışmasında kortikosteroid (10 ila 60 mg/gün dozunda oral prednizon) tedavisine rağmen aktif üveiti olan 217 hasta değerlendirilmiştir. Tüm hastalar çalışma başlangıcında 2 hafta süreyle 60 mg/gün standard prednizon dozunun ardından zorunlu doz azaltma programı takip edilerek 15. haftada kortikosteroid tamamen kesilmiştir.

UV II çalışmasında çalışma başlangıcında kronik kortikosteroid tedavisi (10-35 mg/gün oral prednizon) gerektiren 226 inaktif üveit hastası değerlendirilmiştir. Hastalar ardından 19. haftada kortikosteroidi tamamen kesecek şekilde zorunlu doz azaltımı dönemine girmişlerdir. Primer etkililik sonlanım noktası her iki çalışmada da 'tedavi başarısızlığına kadar geçen süre' olarak belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığı; inflamatuvar korioretinal ve/veya inflamatuvar retinal vasküler lezyonlar, ön kamara (AC) hücre değerlendirmesi, vitröz bulanıklık (VH) derecelendirmesi ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini (BCVA) esas alan çok bileşenli bir sonuç ile tanımlanmıştır.

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

### *Klinik yanıt*

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar HUMIRA ile tedavi uygulanan hastalarda plasebo alan hastalardakine kıyasla tedavi başarısızlığı riskinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ortaya koymuştur (bkz. Tablo 15). Her iki çalışmada, HUMIRA'nın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etkisi olduğunu göstermiştir. (bkz. Şekil 1).

**Tablo 15. UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre**

| <b>Analiz<br/>Tedavi</b>                                                                  | <b>N</b> | <b>Başarısızlık<br/>N (%)</b> | <b>Başarısızlığa<br/>Kadar Geçen<br/>Medyan Süre<br/>(ay)</b> | <b>HR<sup>a</sup></b> | <b>HR<sup>a</sup>'ye<br/>ilişkin<br/>%95 GA</b> | <b>P<br/>Değeri<sup>b</sup></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>UV I Çalışmasında 6. Hafta veya Sonrasında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre</b> |          |                               |                                                               |                       |                                                 |                                 |
| <b>Primer Analiz (ITT)</b>                                                                |          |                               |                                                               |                       |                                                 |                                 |
| Plasebo                                                                                   | 107      | 84 (78,5)                     | 3                                                             | --                    | --                                              | --                              |
| Adalimumab                                                                                | 110      | 60 (54,5)                     | 5.6                                                           | 0,5                   | 0,36, 0,7                                       | < 0,001                         |
| <b>UV II Çalışmasında 2. Hafta veya Sonrasında Tedavi Başarısızlığına Geçen Süre</b>      |          |                               |                                                               |                       |                                                 |                                 |
| <b>Primer Analiz (ITT)</b>                                                                |          |                               |                                                               |                       |                                                 |                                 |
| Plasebo                                                                                   | 111      | 61 (55)                       | 8.3                                                           | --                    | --                                              | --                              |
| Adalimumab                                                                                | 115      | 45 (39,1)                     | NE <sup>c</sup>                                               | 0,57                  | 0,39, 0,84                                      | 0,004                           |



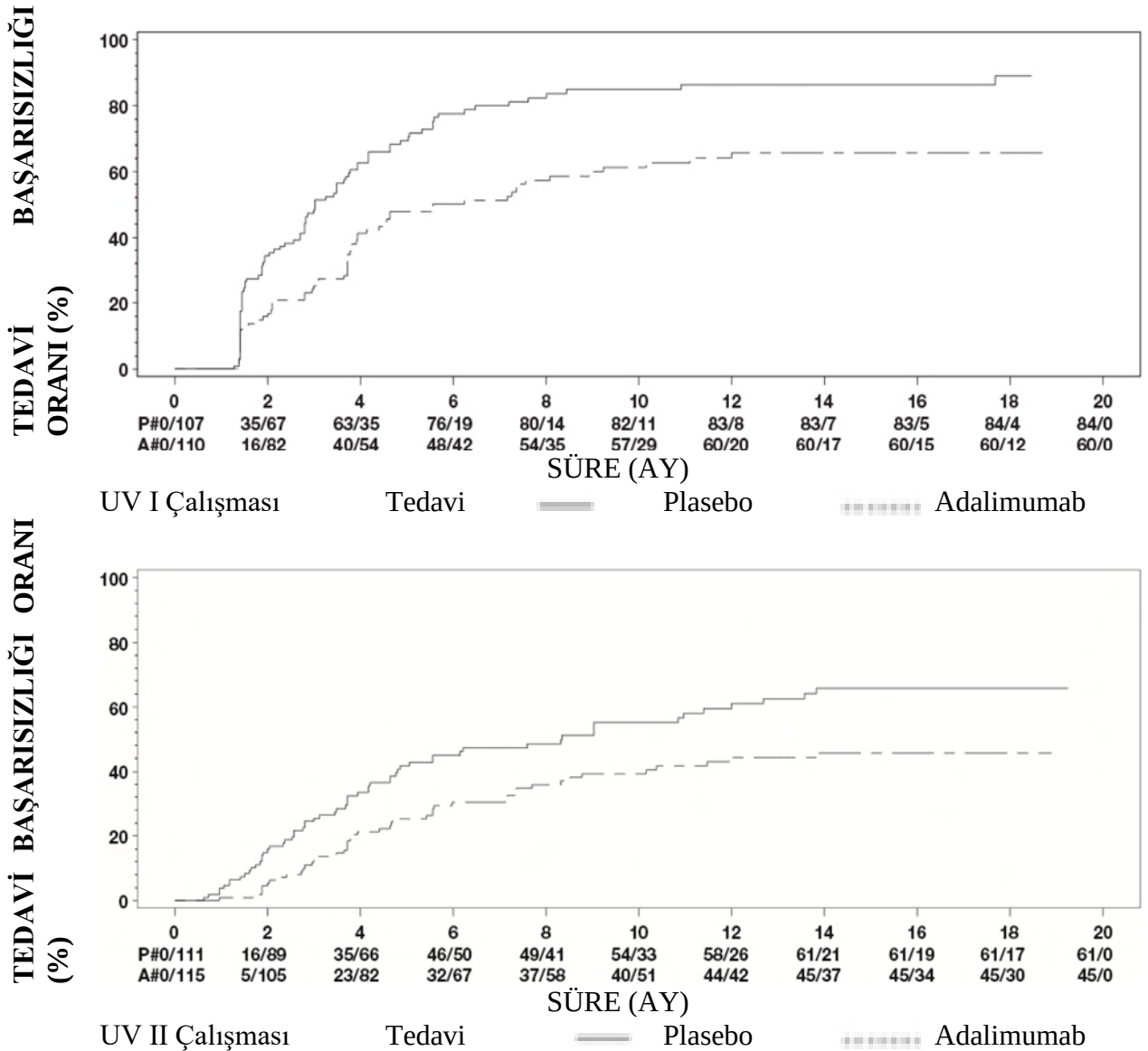
Not: 6. hafta veya sonrasında (UV I çalışması) ya da 2. hafta veya sonrasında (UV II çalışması) tedavide başarısızlık, olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı dışındaki nedenlerden kaynaklanan tedaviyi bırakmalar, bırakma zamanı sırasında dahil edilmemiştir.

<sup>a</sup>Tedavinin bir faktör olduğu orantılı riskler regresyonunda plasebo karşısında adalimumabın HR değeri.

<sup>b</sup>Log rank testinden 2 yönlü *P* değeri.

<sup>c</sup>NE= Hesaplanabilir değil. 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) Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süreyi Özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri**



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

UV I çalışmasında tedavi başarısızlığı bileşenlerinin her birinde plasebo karşısında adalimumab lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. UV II çalışmasında görüş





keskinliği konusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilirken, diğer tüm bileşenlerin numerik olarak adalimumab lehine olduğu görülmüştür.

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

### Yaşam kalitesi

Görüşle ilişkili işlevsellik konusunda hasta tarafından bildirilen sonuçlar, her iki klinik çalışmada NEI VFQ-25 kullanılarak değerlendirilmiştir. HUMIRA, UV I çalışmasında genel görme, oküler ağrı, yakın görme, mental sağlık ve toplam skor; UV II çalışmasında ise genel görme ve mental sağlık olmak üzere alt skorların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı ortalama farklarla sayısal açıdan üstünlük sergilemiştir. Görmeye ilişkin etkilerin UV I çalışmasında renk görüşü, UV II çalışmasında ise renk görüşü, periferik görüş ve yakın görüş için numerik olarak açıdan HUMIRA lehine olmadığı görülmüştür.

### İmmünojenisite

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

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

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

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



Pediyatrik psöriyazisi olan hastalarda, 0,8 mg/kg adalimumab monoterapisi ile tedavi edilen 5/38 hastada (%13) anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

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

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

Orta ila şiddetli derecede aktif pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda adalimumab alan hastalarda anti-adalimumab antikoru gelişme oranı %3,3 olmuştur.

Crohn hastalığı olan hastaların 7/269'sinde (%2,6) anti-adalimumab antikorları saptanmıştır.

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

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

#### Pediyatrik popülasyon

##### *Jüvenil idiyopatik artrit (JIA)*

##### *Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (pJIA)*

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

##### *pJIA I*

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği, poliartriküler JIA olan 171 çocukta (4-17 yaş) yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Açık etiketli giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya edilmeyen (hiç MTX kullanmayan veya çalışmadan en az 2 hafta önce MTX tedavisi sonlandırılmış hastalar) olmak üzere iki gruba alınmışlardır. Hastalarda stabil NSAİİ ve/veya prednizon ( $\leq 0,2$  mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kullanımına devam edilmiştir. OL LI fazında, tüm hastalara 16 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m<sup>2</sup>'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA uygulanmıştır. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, medyan ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 16'da sunulmaktadır.



**Tablo 16. Hastaların yaşlarına ve OL LI fazında aldıkları adalimumab dozuna göre dağılımı**

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

Pediyatrik ACR 30 yanıtına 16. haftada gösteren hastalar, çift-kör fazda randomize edilmeye uygun bulunmuş ve bu hastalara ya maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA 24 mg/m<sup>2</sup> verilmiş ya da bu hastalar ilave 32 hafta boyunca veya hastalık alevlenene kadar iki haftada bir plasebo almıştır. Hastalık alevlenme kriterleri, 6 Pediyatrik ACR temel kriterinden 3 veya 3'ten fazlasında başlangıca göre  $\geq$  %30 kötüleşme,  $\geq$  2 aktif eklem ve 6 kriterin en fazla 1'inde  $>$  %30 iyileşme olarak tanımlanmıştır. Hastalar 32 hafta sonra veya hastalık alevlenmesinde açık etiketli uzatma fazına kaydedilmek üzere uygun kabul edilmiştir.

**Tablo 17. JIA çalışmasındaki Ped ACR 30 Yanıtları**

| Sınıf                                                              |                        | MTX                        |                    | MTX verilmeyen             |  |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|--|
| Faz                                                                |                        |                            |                    |                            |  |
| OL LI 16 hafta                                                     |                        |                            |                    |                            |  |
| Ped ACR 30 yanıtı (n/N)                                            |                        | %94,1 (80/85)              |                    | %74,4 (64/86)              |  |
| Etkililik Sonuçları                                                |                        |                            |                    |                            |  |
| Çift-Kör 32 hafta                                                  | HUMIRA/MTX<br>(N = 38) | Plasebo/MTX<br>(N = 37)    | HUMIRA<br>(N = 30) | Plasebo<br>(N = 28)        |  |
| 32 haftanın <sup>a</sup><br>ardından hastalık<br>alevlenmesi (n/N) | %36,8 (14/38)          | %64,9 (24/37) <sup>b</sup> | %43,3 (13/30)      | 71,4% (20/28) <sup>c</sup> |  |
| Medyan hastalık<br>alevlenme süresi                                | > 32 hafta             | 20 hafta                   | > 32 hafta         | 14 hafta                   |  |

<sup>a</sup> 48. haftada plasebo ile tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek Ped ACR 30/50/70 yanıtları

<sup>b</sup> p = 0,015

<sup>c</sup> p = 0,031

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

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

## pJIA II

HUMIRA'nın güvenlik ve etkililiği, orta ila şiddetli derecede aktif poliartiküler JIA olan 32 çocukta (2 ila 4 yaş ya da 4 yaş üzeri ve vücut ağırlığı < 15 kg) gerçekleştirilen açık etiketli,



çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara en az 24 hafta boyunca subkütan enjeksiyon yoluyla tek doz olarak iki haftada bir maksimum 20 mg'a kadar olmak üzere 24 mg/m<sup>2</sup> Vücut Yüzey Alanı (VYA) dozunda HUMIRA uygulanmıştır. Çalışma sırasında hastaların çoğu eş zamanlı MTX kullanmış, daha az sayıda ise kortikosteroid ya da NSAİİ kullanımı bildirilmiştir.

12. ve 24. haftalarda, gözlemlenen veri yaklaşımı kullanılarak elde edilen, Pediatrik ACR 30 yanıtları sırasıyla %93,5 ve %90 olarak saptanmıştır. 12. ve 24. haftalarda Pediatrik ACR 50/70/90 yanıtı veren hasta oranları ise, sırasıyla %90,3 / %61,3 / %38,7 ve %83,3 / %73,3 / %36,7 olarak belirlenmiştir. 24. haftada yanıt veren (Pediatrik ACR 30) hastalar (n=27/30) arasında, bu dönem boyunca HUMIRA uygulanan hastalarda Pediatrik ACR 30 yanıtları OLE fazında 60 haftaya varan bir süre boyunca sürdürülmüştür. Toplam olarak 20 hastada tedaviye 60 hafta ya da daha uzun bir süre devam edilmiştir.

#### Entezit ile ilişkili artrit

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği; çok merkezli, randomize, çift-kör bir çalışmada orta derecede entezit ile ilişkili artritli olan 46 pediatrik hastada (6 ila 17 yaş arası) değerlendirilmiştir. Hastalar, 12 hafta boyunca iki haftada bir en fazla 40 mg'a kadar 24 mg/m<sup>2</sup> Vücut Yüzey Alanı'nda (VYA) HUMIRA veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çift kör periyodunu takiben açık etiketli periyotta hastalar ilave 192 hafta boyunca her iki haftada bir 24 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanında, en fazla 40 mg olacak şekilde subkütan olarak HUMIRA almaya devam etmişlerdir. Primer sonlanım noktası, artritli aktif eklem sayısında (deformasyona veya ağrı ve/veya hassasiyeti olan eklemlerde hareket kaybına bağlı olmayan şişme), başlangıça göre 12. haftadaki değişimdir. Plasebo grubundaki hastalarda ortalama % -11,6 olan (medyan yüzde değişimi % -50) bu azalma, HUMIRA grubundaki hastalarda ortalama % -62,6'dır. (medyan yüzde değişimi % -88,9). 156 hafta boyunca OL döneminde, çalışmaya devam eden HUMIRA grubundaki 31 hastanın 26'sında (%84) aktif artritli eklem sayısındaki düzelme korunmuştur. İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen hastaların çoğunluğu; entezitli bölge sayısı, Hassas Eklem Sayısı (HES), Şişmiş Eklem Sayısı (SES), Pediatrik ACR 50 yanıtı ve Pediatrik ACR 70 yanıtı gibi sekonder sonlanım noktalarında klinik iyileşme göstermiştir.

#### Pediatrik plak psöriyazis

HUMIRA'nın etkililiği şiddetli kronik plak psöriyazisli (Hekimin Global Değerlendirmesi (PGA)  $\geq 4$  ya da  $> \%20$  Vücut Yüzey Alanı (VYA) tutulumu ya da  $> \%10$  VYA tutulumu ile beraber çok kalın lezyonlar ya da Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI)  $\geq 20$  ya da  $\geq 10$  ile birlikte klinik olarak ilişkili yüz, genital ya da el/ayak tutulumu ile tanımlandığı üzere), 4 yaş ve üzeri olan ve topikal tedavi ve helioterapi ya da fototerapi ile yetersiz şekilde kontrol edilen 114 pediatrik hastanın katıldığı randomize, çift-kör kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

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



**Tablo 18. 16. Haftada Pediatrik Plak Psöriyazis Etkililik Sonuçları**

|                                                                                                                                            | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | İki haftada bir 0,8mg/kg HUMIRA<br>N=38 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                                                                                                       | 12 (%32,4)               | 22 (%57,9)                              |
| PGA: Temiz/minimal <sup>c</sup>                                                                                                            | 15 (%40,5)               | 23 (%60,5)                              |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksat<br><sup>b</sup> P=0,027, MTX'e karşı HUMIRA 0,8 mg/kg<br><sup>c</sup> P=0,083, MTX'e karşı HUMIRA 0,8 mg/kg |                          |                                         |

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

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

#### *Pediyatrik Crohn hastalığı*

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

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

Hastalar 4. haftada, Tablo 19'da gösterildiği gibi, o andaki vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında düşük doz ya da standart doz idame rejimlerine randomize edilmiştir.

**Tablo 19. İdame Rejimi**

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

#### Etkililik sonuçları

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



Klinik remisyon ve klinik yanıt (PCDAI skorunun başlangıca göre en az 15 puan düşmesi olarak tanımlanmıştır) oranları Tablo 20’de sunulmuştur. Kortikosteroidler ya da immünomodülatörlerin tedavi kesilme oranları, Tablo 21’de sunulmaktadır.

**Tablo 20. Pediatrik CD Çalışması PCDAI Klinik Remisyon ve Yanıt**

|                                                                        | <b>Standart Doz</b><br><b>İki haftada bir 40/20 mg</b><br><b>N = 93</b> | <b>Düşük Doz</b><br><b>İki haftada bir 20/10 mg</b><br><b>N = 95</b> | <b>P değeri*</b> |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>26. hafta</b>                                                       |                                                                         |                                                                      |                  |
| Klinik remisyon                                                        | %38,7                                                                   | %28,4                                                                | 0,075            |
| Klinik yanıt                                                           | %59,1                                                                   | %48,4                                                                | 0,073            |
| <b>52. hafta</b>                                                       |                                                                         |                                                                      |                  |
| Klinik remisyon                                                        | %33,3                                                                   | %23,2                                                                | 0,100            |
| Klinik yanıt                                                           | %41,9                                                                   | %28,4                                                                | 0,038            |
| * Standart dozun p değerine karşı düşük dozun p değeri karşılaştırması |                                                                         |                                                                      |                  |

**Tablo 21. Pediatrik CD Çalışması Kortikosteroidlerin ve İmmünomodülatörlerin Kesilmesi ve Fistula Remisyonu**

|                                                   | <b>Standart Doz</b><br><b>İki haftada bir 40/20 mg</b><br><b>N= 33</b> | <b>Düşük Doz</b><br><b>İki haftada bir 20/10 mg</b><br><b>N=38</b> | <b>P değeri<sup>1</sup></b> |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Kesilen kortikosteroidler</b>                  |                                                                        |                                                                    |                             |
| 26. hafta                                         | %84,8                                                                  | %65,8                                                              | 0,066                       |
| 52. hafta                                         | %69,7                                                                  | %60,5                                                              | 0,42                        |
| <b>İmmünomodülatörlerin kesilmesi<sup>2</sup></b> | <b>N=60</b>                                                            | <b>N=57</b>                                                        |                             |
| 52. hafta                                         | %30                                                                    | %29,8                                                              | 0,983                       |
| <b>Fistula remisyonu<sup>3</sup></b>              | <b>N=15</b>                                                            | <b>N=21</b>                                                        |                             |
| 26. hafta                                         | %46,7                                                                  | %38,1                                                              | 0,608                       |
| 52. hafta                                         | %40                                                                    | %23,8                                                              | 0,303                       |

<sup>1</sup> Standart dozun p değerine karşı düşük dozun p değeri karşılaştırması.

<sup>2</sup> İmmunosüpresan tedavisi ancak hastanın klinik yanıt kriterlerini karşılaması halinde çalışmacının takdirine bağlı olarak, 26. haftada veya sonrasında kesilebilir.

<sup>3</sup> Başlangıçtan sonra arka arkaya gerçekleştirilen en az 2 vizitte, başlangıçta akıntılı olan tüm fistüllerin kapanması şeklinde tanımlanmaktadır

Her iki tedavi grubu için, başlangıçtan 26. ve 52. haftaya kadar Vücut Kütle İndeksi (VKİ) ve uzama hızında istatistiksel olarak anlamlı artışlar (düzeltme) gözlemlenmiştir.

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

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

#### *Pediyatrik üveit*

HUMIRA’nın güvenliliği ve etkililiği, en az 12 hafta süren metotreksat tedavisine dirençli aktif JIA ile ilişkili enfeksiyöz olmayan anterior üveiti olan 2 ila 18 yaş arasındaki 90 pediyatrik



hastanın dahil edildiği randomize çift-kör, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar başlangıç metotreksat dozları ile kombine olarak iki haftada bir ya plasebo ya da 20 mg adalimumab (<30 kg olmaları durumunda) veya 40 mg adalimumab ( $\geq$  30 kg olmaları durumunda) almışlardır.

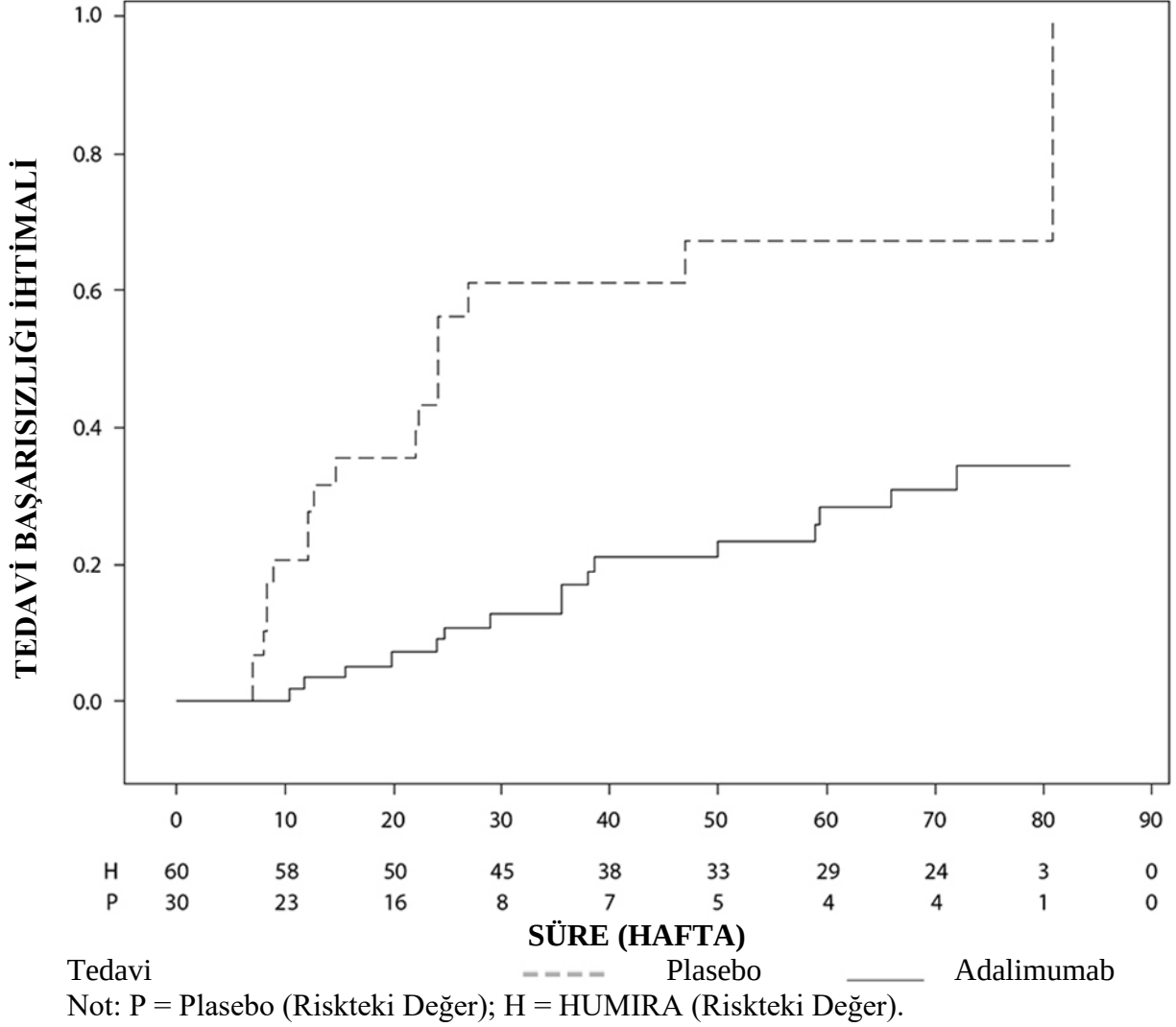
Primer sonlanım noktası "tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" olarak belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığını değerlendirmedeki kriterler; oküler inflamasyonda kötüleşme ya da uzun süre boyunca iyileşme olmaması, uzun süreli oküler komorbidite gelişimi ile birlikte kısmi iyileşme ya da oküler komorbiditelerde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

#### Klinik yanıt

Adalimumab, plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi belirgin olarak geciktirmiştir (bkz. Şekil 2,  $P < 0,0001$ , log rank testi). Tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama süre, plasebo ile tedavi edilen hastalar için 24,1 hafta iken, adalimumab ile tedavi edilen hastaların yalnızca yarısından azında tedavi başarısızlığı görülmüş olduğundan ortalama süre hesaplanamamıştır. Adalimumab, risk oranında görüldüğü üzere plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı riskini %75 oranında anlamlı olarak azaltmıştır (HR = 0,25 [%95 GA: 0,12, 0,49]).



**Şekil 2: Pediyatrik üveit çalışmasında tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri**



### Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma yönelik bilgiler için, Bölüm 4.2'ye bakınız.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### Emilim:

4 ila 17 yaşındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkütan olarak 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg'a kadar) uygulanmasının ardından, ortalama kararlı durum (20-48. haftalar arasında ölçülen değerler) serum adalimumab çukur konsantrasyonu, eş zamanlı metotreksat olmadan adalimumab kullanımında 5,6 ± 5,6 mikrogram/mL (%102 CV) ve metotreksatla eş zamanlı kullanımında 10,9 ± 5,2 mikrogram/mL (%47,7 CV) olmuştur.

24 mg/m<sup>2</sup> dozda adalimumab uygulanan 2 ila 4 yaş arasında veya 4 yaşın üzerinde olup, vücut ağırlığı <15 kg olan JIA hastalarında, ortalama kararlı durum serum adalimumab çukur





konsantrasyonları, eş zamanlı metotreksat olmadan adalimumab kullanımında  $6 \pm 6,1$  mikrogram/mL (%101 CV) ve eş zamanlı metotreksat kullanımında  $7,9 \pm 5,6$  mikrogram/mL (%71,2 CV) olarak saptanmıştır.

6-17 yaşları arasındaki entezit ile ilişkili artritli hastalarda subkütan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir  $24 \text{ mg/m}^2$  (maksimum  $40 \text{ mg}$ 'a kadar) uygulanması sonrasında ortalama kararlı durum (24. haftada ölçülen değerler) serum adalimumab çukur konsantrasyonları eş zamanlı metotreksat olmadan adalimumab kullanımında  $8,8 \pm 6,6$  mikrogram/mL ve eş zamanlı metotreksat kullanımında  $11,8 \pm 4,3$  mikrogram/mL olmuştur.

Kronik plak psöriyazis hastalığı olan pediatrik hastalara iki haftada bir subkütan yoldan uygulanan  $0,8 \text{ mg/kg}$  (maksimum  $40 \text{ mg}$ 'a kadar) sonrasında, ortalama  $\pm$  SD kararlı durum adalimumab konsantrasyonu yaklaşık olarak  $7,4 \pm 5,8$  mikrogram/mL (%79 CV) olmuştur.

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

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

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

#### Dağılım:

$40 \text{ mg}$ 'lık tek bir dozun subkütan uygulanmasından sonra adalimumabın emilim ve dağılımı yavaştır ve doruk serum konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılmaktadır. Yapılan üç çalışmada,  $40 \text{ mg}$ 'lık tek bir subkütan dozu takiben, adalimumabın ortalama mutlak biyoyararlanım %64 olmuştur.  $0,25$  ile  $10 \text{ mg/kg}$  arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır.  $0,5 \text{ mg/kg}$  ( $\sim 40 \text{ mg}$ ) dozdan sonra, klirens 11 ila 15 mL/saat arasında değişmiş, dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) 5 ila 6 litre arasında değişmiş ve ortalama terminal faz yarı ömrü yaklaşık iki hafta olmuştur. Çeşitli romatoid artritli hastalardaki sinovyal sıvıdaki adalimumab konsantrasyonları serumdakinin %31-%96 oranında değişmiştir.



### Pediyatrik popülasyonda maruziyet-yanıt ilişkisi:

JIA hastalarında (pJIA ve ERA) yapılan klinik araştırmalara dayanarak plazma konsantrasyonları ile Ped ACR 50 yanıtı arasında bir maruziyet-cevap ilişkisi kurulmuştur. Ped ACR 50 yanıtının (EC50) olasılığının yarısını oluşturan belirgin adalimumab plazma konsantrasyonu, 3 mikrogram/ml (%95 GA: 1-6 mikrogram/mL)'dir.

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

### Erişkinler:

40 mg'lık tek bir dozun subkütan uygulanmasından sonra adalimumabın emilim ve dağılımı yavaştır ve doruk serum konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılmaktadır. Yapılan üç çalışmada, 40 mg'lık tek bir subkütan dozu takiben, adalimumabın ortalama mutlak biyoyararlanım %64 olmuştur. 0,25 ile 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır. 0,5 mg/kg (~40 mg) dozdan sonra, klirens 11 ila 15 mL/saat arasında değişmiş, dağılım hacmi ( $V_{ss}$ ) 5 ila 6 litre arasında değişmiş ve ortalama terminal faz yarı ömrü yaklaşık iki hafta olmuştur. Çeşitli romatoid artritli hastalardaki sinovyal sıvıdaki adalimumab konsantrasyonları serumdakininin %31-%96 arasında değişmiştir.

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

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

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

Erişkin üveit hastalarında, 0. haftada 80 mg HUMIRA yükleme dozu ve onu takiben 1. haftadan itibaren iki haftada bir 40 mg adalimumab yaklaşık 8-10 mikrogram/mL ortalama kararlı durum konsantrasyonu ile sonuçlanmıştır.

Adalimumab maruziyeti ve etkililiği, popülasyon farmakokinetik ve farmakokinetik/farmakodinamik modelleme ve simülasyonu ile 2 haftada bir 80 mg ile tedavi alan hastalar ile haftada bir 40 mg ile tedavi edilen hastaların (RA, HS, ÜK, CH veya Ps'li erişkin hastalar,



adolesan HS'li hastalar ve 40 kg ve üzerindeki pediatrik CH hastaları dahil) karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür.

#### Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Karaciğer/böbrek yetmezliği

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Mannitol (E421)  
Polisorbat 80 (E433)  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.



### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 °C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır. Ürün dondurulmamalıdır. Kullanıma hazır enjektör ışıktan korunması için kutusunun içerisinde saklanmalıdır.

Kullanıma hazır enjektör 25°C'ye kadar varan sıcaklıklarda 14 güne kadar saklanabilir. Enjektör ışıktan korunmalıdır ve 14 gün süre içerisinde kullanılmadığında atılmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpası (bromobütil kauçuk) ve iğne kılıflı (termoplastik elastomer) iğnesi olan HUMIRA 20 mg enjeksiyonluk için kullanıma hazır çözelti içeren enjektör (tip I cam).

Her bir ambalaj

- 2 adet kullanıma hazır enjektör (0,2 mL steril çözelti), her biri için blister içerisinde 1 alkollü ped

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü’ yönetmeliği ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü’’ yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Abbvie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi  
Barbaros Mah. Begonya Sok.  
Nidakule Ataşehir Batı Blok No:1 İç Kapı No:33  
Ataşehir/İstanbul

**Tel:** 0216 633 23 00

**Faks:** 0216 425 85 39

## 8. RUHSAT NUMARASI

2018/106

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

