

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMIRA Enjeksiyonluk Çözelti İçeren (Adalimumab 40 mg/0.8 ml) Kullanıma Hazır Enjektör

UYARI

Diğer TNF antagonistlerinde olduğu gibi, HUMIRA kullanan hastalarda (Klinikte sıklıkla yaygın veya akciğer dışı tutulum gösterenler de dahil) tüberküloz vakaları gözlenmiştir. Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa HUMIRA tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonları).

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

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör, 40 mg/0.8 ml adalimumab içerir.

Adalimumab “Chinese Hamster Ovary” hücrelerinde eksprese edilen bir rekombinant insan monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat	0.244 mg
Disodyum fosfat dihidrat	1.224 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	0.688 mg
Sodyum klorür	4.932 mg
Sodyum hidroksit (ph ayarlaması için)	0.02-0.04 mg
Mannitol	9.6 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Çözelti berrak renkte, partikül içermemektedir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid Artrit

HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde,

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

endikedir.

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

Yapısal Hasar: HUMIRA ve metotreksat kombinasyonunun, eklem hasarının progresyon hızını azalttığı ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği röntgen ölçümleri yoluyla gösterilmiştir.

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

Metotreksat dahil bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca karşı yetersiz cevap alınan 13-17 yaşları arasındaki adelösanlarda HUMIRA, metotreksat ile kombinasyon halinde, orta derecede veya şiddetli aktif poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tedavisinde endikedir. HUMIRA metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (Bkz. Bölüm 5.1). HUMIRA iki yaşından küçük çocuklarda araştırılmamıştır.

Psöriyatik Artrit

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

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

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

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

Radyografik olarak AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

HUMIRA, MRI ile objektif inflamasyon bulgularının olduğu (yüksek CRP'nin eşlik ettiği ya da etmediği) ancak radyografik olarak AS kanıtı olmayan ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlara yetersiz yanıt veren veya bu ilaçlara intoleransı olan ciddi aksiyal spondiloartritli yetişkin hastalarda endikedir.

Crohn Hastalığı

HUMIRA, klasik tedaviye uygun doz ve sürelerde kullanıldığı halde yanıt alınamayan şiddetli Crohn olguları ve/veya fistülize Crohn olgularında endikedir.

Ülseratif kolit

HUMİRA, kortikosteroidler ve 6-merkaptopurin (6-MP) veya azatioprin (AZA) gibi klasik tedavilere yeterli yanıt alınamayan veya intoleransı olan veya bu tür tedavilere kontrendikasyonu olan erişkin hastalarda ağır şiddette aktif ülseratif kolit tedavisinde endikedir.

Psöriyazis

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HUMİRA tedavisi, romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı ve psöriyazisin tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. HUMİRA ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

Erişkinler:

Romatoid Artrit

Romatoid artriti olan erişkin hastalar için önerilen HUMİRA dozu, subkutan enjeksiyonla 2 haftada bir verilen 40 mg adalimumabtır. HUMİRA ile tedavi sırasında metotreksata devam edilmelidir.

HUMİRA tedavisi sırasında, glukokortikoidler, salisilatlar, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlara ya da analjezik ilaçlara devam edilebilir. Metotreksat dışındaki hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların kombinasyonu ile ilgili olarak bölüm 4.4 ve 5.1'e bakınız.

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

Tedaviye ara verilmesi

Ameliyat öncesi veya ciddi bir enfeksiyon oluştuğunda tedaviye ara verilmesi gerekebilir. Eldeki veriler, tedaviye 70 gün veya daha uzun süre ara verildikten sonra HUMİRA tedavisine tekrar başlanmasının, tedavi kesilmeden önceki aynı klinik yanıt ve benzer güvenilirlik profili ile sonuçlandığını göstermektedir.

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

Psöriyatik artrit ya da ankilozan spondiliti, radyografik olarak AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit olan hastalar için önerilen HUMİRA dozu, 2 haftada bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan 40 mg adalimumabtır.

Yukarıdaki endikasyonların hepsi için, mevcut veriler klinik yanıtta çoğunlukla 12 haftalık tedavi süresi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu süre içinde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam kararı dikkatle değerlendirilmelidir.

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı için erişkin hastalarda önerilen HUMIRA doz rejimi subkutan enjeksiyon yoluyla 0. haftada 80 mg ve bunu takiben 2. haftadan başlayarak iki haftada bir 40 mg 'dır. Daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde , 0. haftada 160 mg 'lık bir doz (bir gün içinde 4 enjeksiyon olarak ya da ardışık iki gün içinde günde 2 enjeksiyon olarak) , 2. hafta için 80 mg (2 enjeksiyon) şeklinde, indüksiyon dozu sırasındaki yan etki risklerinin daha yüksek olacağına farkında olarak kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra önerilen idame dozu iki haftada bir subkutan yolla uygulanan 40 mg'dır. HUMIRA tedavisi kesildiğinde hastalığın belirti ve bulguları nüks ederse HUMIRA tekrar uygulanabilir. Bir önceki dozdan 8 hafta sonra tekrar uygulamaya dair çok az deneyim vardır.

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

Aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanlarla (örn., 6-merkaptopürin ve azatiyoprin) tedaviye, HUMIRA tedavisi sırasında devam edilebilir.

Tedaviye verdikleri yanıtta azalma olan bazı hastalar, HUMIRA doz sıklığının haftada bir 40 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

Tedaviye 4. Haftaya dek cevap vermeyen bazı hastalarda idame tedavisine 12 hafta boyunca devam edilmesinin yararlı olduğu görülmüştür. Bu tedavi periyodunda tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedaviye devam etme kararı dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir.

Ülseratif kolit

HUMIRA'nın ağır şiddette ülseratif kolit bulunan erişkin hastalar için önerilen indüksiyon dozu rejimi, 0. Haftada 160 mg (doz bir günde dört enjeksiyon veya iki ardışık gün boyunca iki enjeksiyon halinde uygulanabilir) ve 2. Haftada 80 mg'dır. İndüksiyon tedavisinden sonra, önerilen doz, subkutan enjeksiyon yoluyla iki haftada bir 40 mg'dır.

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

Tedaviye verdikleri yanıtlarında azalma olan bazı hastalar, HUMIRA doz sıklığının haftada bir 40 mg'a yükseltilmesinden yarar görebilir.

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

Psöriyazis

Erişkin hastalar için önerilen HUMIRA dozu, subkutan enjeksiyon yoluyla 80 mg başlangıç dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg'dır. 16 haftanın içinde yanıt vermeyen hastalarda tedavi tekrar dikkatle değerlendirilmelidir.

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

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

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

HUMIRA ile bu endikasyon için 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Uygulama şekli:

HUMIRA, bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak içindir. Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması koşuluyla ve uygun enjeksiyon tekniği yeterince öğretildikten sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta HUMIRA enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

HUMIRA klinik çalışmalarındaki vakaların toplam sayısının yaklaşık %2.2'si 75 yaş ve üzeri iken %10.3'ü 65 yaş ve üzeriydi. Bu vakalar ve genç vakalar arasında etkililikte genel bir farklılık gözlenmemiştir. Bu popülasyon için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

HUMIRA ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

HUMIRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Geriyatrik kullanım

HUMIRA ile tedavi edilen vakalarda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı 65 yaş üzeri (% 3.5) vakalarda , 65 yaş ve altındaki yaşlardaki (% 1.5) vakalara göre daha yüksektir. Bazı vakalar

ölüm ile sonuçlanmıştır. Genellikle yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için yaşlılar tedavi edilirken dikkat edilmelidir.

Pediyatrik kullanım

HUMIRA ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

Enfeksiyonlar

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

HUMIRA tedavisi, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar başlatılmamalıdır. Tüberküloza maruz kalan hastalarda veya tüberküloz veya endemik mikoz (histoplazmoz, koksidiyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek alanlarda, seyahat eden hastalarda HUMIRA tedavisi başlatılmadan önce yarar/risk oranı dikkatle tartılmalıdır (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 immünoşüpresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğu, doktorlar HUMIRA kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

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

Ciddi enfeksiyonlar

TNF -alfa blokörü ilaçlarla tedavi olan hastalarda legionella ve listeria'yı da içeren bakteriyel, mikobakteriyel, invazif fungal (yaygın veya akciğer dışı histoplazmoz, aspergilloz, koksidiyomikoz), viral, parazitik enfeksiyonlara bağlı ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır.

HUMIRA dahil TNF antagonisti kullanan hastalarda, sepsis, kandidiyazis, ve pnömosistiz bildirilmiştir. Ciddi enfeksiyonların bir çoğu, eş zamanlı immünoşüpresif tedavi alan hastalarda görülmüştür. Bu da mevcut hastalıklarına ek olarak enfeksiyonlara karşı yatkınlığa yol açabilmektedir.

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

Tüberküloz

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

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

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

Eğer aktif tüberküloz tanısı konulursa HUMIRA tedavisine başlanmamalıdır (bölüm 4.3'e bakınız).

Aşağıda belirtilen durumlarda tedavinin fayda/risk oranı dikkatle değerlendirilmelidir.

İnaktif tüberküloz kuşkuğu olması halinde, tüberküloz tedavisinde uzman olan bir hekime danışılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

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

TNF bloke edici ajan uygulanan hastalar, histoplazmoz, koksidyomikoz, blastomikoz, aspergilloz, kandidiyazis ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Ateş, kırıklık, kilo kaybı, terleme, öksürme, dispne ve/veya pulmoner infiltrasyon veya eşlik eden şok olan veya olmayan diğer ciddi sistemik hastalıklar oluşan hastaların derhal tanısal değerlendirme için doktora başvurmaları gerekmektedir.

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

Hepatit B reaktivasyonu

HUMIRA dahil, TNF antagonisti kullanan ve hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan hastalarda (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 pozitif bulunan hastalar için hepatit B tedavisinde uzman bir hekime danışılması önerilmektedir.

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

Nörolojik olaylar

HUMIRA dahil TNF antagonistleri nadir olgularda yeni ortaya çıkan santral sinir sistemi demiyelinizan hastalık (multipl skleroz ve optik nörit ve Guillain Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalık) ya da bu hastalığın klinik semptomları ve/veya radyografik bulgularının alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına HUMIRA tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda HUMIRA kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalıdırlar.

Alerjik reaksiyonlar

Klinik alışmalar sırasında subkütan HUMIRA uygulamasıyla ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar ‘seyrek’ olarak bildirilmiştir. HUMIRA ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonların sıklığı klinik çalışmalar esnasında ‘yaygın olmayan’dı. HUMIRA uygulamasından sonra, anafilaksi dahil ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon gelişirse HUMIRA uygulaması derhal kesilerek uygun tedaviye başlanmalıdır.

İmmünosüpresyon

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

TNF antagonistleriyle yürütölen kontrollü klinik çalışmalarda, TNF antagonisti verilen hastalarda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla sayıda lenfoma dahil malignite olgusu gözlenmiştir. Ancak bunlar seyrek olarak ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası döneminde, TNF-antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda lösemi olguları bildirilmiştir. Uzun bir geçmişe sahip, yüksek derecede aktif, enflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında, arka planda lenfoma ve lösemi varlığı riski artmaktadır; bu durum ise risk tahminini zorlaştırmaktadır. Günümüzdeki bilgiler ışığında, bir TNF antagonisti ile tedavi edilen hastalarda olası bir lenfoma ya da diğer malignitelerin gelişme riski dışlanamamaktadır.

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

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

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

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar, özellikle geniş kapsamlı immünosüpresif tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan psöriyazis hastaları, non-melanoma cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Melanoma ve Merkel hücreli karsinoma da adalimumab dahil TNF-antagonistleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8).

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

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

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

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

Hematolojik reaksiyonlar

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

Aşılamalar

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

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

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

Konjestif kalp yetmezliği

Başka bir TNF antagonisti ile yapılan bir klinik çalışmada konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlenmiştir. HUMIRA tedavisi gören hastalarda da konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı olgular görülmüştür. HUMIRA, hafif kalp yetmezliği (NYHA sınıfı I/II) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

HUMIRA, orta dereceli veya şiddetli kalp yetmezliğinde kontrendikedir (bölüm 4.3'e bakınız). Konjestif kalp yetmezliği semptomları yeni ortaya çıkan veya kötüleşen hastalarda HUMIRA tedavisi kesilmelidir.

Otoimmün süreçler

HUMIRA ile tedavi otoimmün 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 (bölüm 4.8'e bakınız).

TNF antagonistleri ve biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların birlikte uygulanması

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

Adalimumabın diğer biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla (örn. anakinra ve abatasept) ya da diğer TNF antagonistleriyle eşzamanlı kullanımı, olası enfeksiyon riski artışı ve diğer farmakolojik etkileşimler nedeniyle önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.5).

Cerrahi

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

İnce barsak obstrüksiyonu

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

Yardımcı maddeler

Bu tıbbi ürün her 0.8 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum" içermediği kabul edilebilir.

Bu tıbbi ürün her 0.8 ml 'sinde 9.6 mg mannitol içersede uygulama yolu nedeniyle uyarıya gerek olmaz.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

HUMIRA, ya monoterapi olarak ya da metotreksat ile eşzamanlı uygulandığı romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. HUMIRA metotreksat ile birlikte verildiğinde monoterapi şeklinde kullanıma kıyasla antikor oluşumu düşüktür (<%1). HUMIRA'nın metotreksat olmaksızın uygulanması, antikor oluşumunda

artış, ayrıca adalimumabın klerensinde artma ve etkililiğinde azalma ile sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

HUMIRA ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz.. Bölüm 4.4).
HUMIRA ve abatasept kombinasyonu önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Adalimumabın gebelik sırasında uygulanması önerilmez. HUMIRA için gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli ve iyi-kontrollü çalışma yoktur. Maymunlarda yürütülen bir gelişimsel toksisite çalışmasında herhangi bir maternal toksisite, embriyotoksisite ya da teratojenite göstergesi bulunmamıştır. Adalimumabın postnatal toksisite üzerindeki etkisine ilişkin klinik öncesi veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3). Ancak hayvanlardaki üreme ve gelişim çalışmaları, insanlardaki yanıtları öngörebilmek için her zaman yeterli olmayacağı için, çok gerekmedikçe gebelikte HUMIRA kullanılmamalıdır.

TNF- α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik sırasında verilen adalimumab yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir. Gebelik esnasında adalimumab kullanılması önerilmez.

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 uygulaması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Adalimumabın insan sütüne geçip geçmediği veya oral alımdan sonra sistemik absorpsiyonu olup olmadığı bilinmemektedir.

Ancak, insan immünoglobulinleri insan sütüne geçtiğinden, anneler bebeklerini son HUMIRA enjeksiyonundan sonra en az beş ay süreyle emzirmemelidir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

HUMIRA pivotal kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda 60 aya kadar süreyle veya daha fazla 8198 hasta üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmalar hastalık süresi kısa ya da uzun olan romatoid artrit hastaları, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit hastalarının yanı sıra psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psöriyazis hastalarını kapsamaktadır. Advers reaksiyon verileri, pivotal kontrollü çalışmalarda HUMIRA uygulanan 5343 hasta ve kontrollü dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3148 hastayı kapsayan çalışmalara ve spontan bildirimlere dayanmaktadır.

Pivotal çalışmaların çift-kör, kontrollü dönemlerinde advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı, HUMIRA alan hastalar için %6.1 ve kontrol tedavisi alan hastalar için % 5.7 olmuştur.

Güvenlilik profilinin özeti

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

HUMIRA için ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. HUMIRA gibi TNF-antagonistleri 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, merkezi ve periferik demiyelinizan olay bildirimlerini ve lupus, lupusla ilişkili bozukluklar ve Stevens-Johnson sendromu bildirimlerini içermektedir.

Pediyatrik popülasyon

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

İstenmeyen etkiler:

Hem klinik, hem de laboratuvar pivotal çalışmalarda nedensel olarak en azından olasılıkla adalimumaba bağlı olan advers olaylar, aşağıda sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre gösterilmektedir; (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $<1/1000$), çok seyrek ($<1/10000$) ve bilinmiyor (sıklığı eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubundaki istenmeyen olaylar, olayın şiddet düzeyinde azalma sırasına göre listelenmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyon listesi, çeşitli endikasyonlar arasında en sık görülme frekansını göstermektedir. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile İstenmeyen etkiler bölümlerinde daha fazla bilgi olması durumunda, Sistem Organ Sınıfı başlıklarında asteriks (*) ile belirtilmiştir.

Enfeksiyon ve Enfestasyonlar:

Çok yaygın: Solunum yolu enfeksiyonları, (alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, sinüzit, faranjit, nazofaranjit ve herpes virüsüne bağlı pnömoni dahil)

- Yaygın: Sistemik enfeksiyonlar (sepsis, kandidiyaz ve influenza dahil), intestinal enfeksiyonlar (viral gastroenterit dahil), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (paronişi, selülit, impetigo, nekrotizan fasiit ve herpes zoster dahil), kulak enfeksiyonları, oral enfeksiyonlar (herpes simpleks, oral herpes ve diş enfeksiyonları dahil), reproduktif sistem enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), fungal enfeksiyonlar, eklem enfeksiyonları
- Yaygın olmayan: Nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidiyomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), bakteriyal enfeksiyonlar, göz enfeksiyonları, divertikülit ¹⁾

Selim ve habis neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)*

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

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları *

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları*

- Yaygın: Aşırı duyarlılık, alerjiler (mevsimsel alerji dahil)
- Yaygın olmayan : Sarkoidosis¹⁾, vaskülit
- Seyrek : Anafilaksi¹⁾

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

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

Psikiyatrik hastalıklar

- Yaygın: Huy değişikliği (depresyon dahil), anksiyete, insomnia

Sinir sistemi hastalıkları:*

- Çok yaygın: Baş ağrısı.
- Yaygın: Parestezi (hipoastezi dahil), migren, sinir kökü sıkışması
- Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay¹⁾ (SVO), tremor, nöropati,
- Seyrek: Multipl skleroz, demiyelinizan hastalıklar (örn; optik nörit, Guillain-Barré sendromu)¹⁾

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo
Yaygın olmayan: Sağırılık, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar *

Yaygın: Taşikardi.
Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü¹⁾, aritmi, konjestif kalp yetmezliği
Seyrek: Kardiyak arrest.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, flushing, hematoma.
Yaygın olmayan: Vasküler arteriyel oklüzyon, tromboflebit, aortik anevrizma.

Solunum , Göğüs ve mediastinal hastalıklar *

Yaygın: Astım, dispne, öksürük
Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm¹⁾, interstisyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, plevral efüzyon¹⁾
Seyrek: Pulmoner fibrosis¹⁾

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Abdominal ağrı, bulantı ve kusma.
Yaygın: GI hemoraji, dispepsi, gastroözofajeal reflü hastalığı, sicca sendromu.
Yaygın olmayan: Pankreatit, disfaji, yüz ödemi.
Seyrek: Intestinal perforasyon

Hepatobiliyer hastalıklar *

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinin artması.
Yaygın olmayan: Kolesistit ve kolelitiyazis, hepatik steatoz, yükselmiş bilirubin değerleri,
Seyrek: Hepatit, hepatit B enfeksiyonunun tekrarlanması otoimmün hepatit¹⁾
Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği¹⁾

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Raş (eksfolyatif raş dahil).
Yaygın: Psöriyazisin yeni oluşumu veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil)¹⁾, ürtiker, bere (purpura dahil), dermatit (egzama dahil), onikoklasis, hiperhidrozis, alopesi¹⁾, pruritus
Yaygın olmayan: Gece terlemesi, skar
Seyrek: Eritema multiforme¹⁾, Stevens-Johnson sendromu¹⁾, anjioödem¹⁾, kütanöz vaskulit¹⁾
Bilinmiyor: Dermatomiyoisit semptomlarının kötüleşmesi¹⁾

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.
Yaygın: Kas spazmları (kan kreatin fosfokinaz değerlerinin yükselmesi dahil).
Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz, sistemik lupus eritematozis

Seyrek: Lupus benzeri sendrom

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal yetmezlik, hematüri

Yaygın olmayan: Noktüri

Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile bozukluk.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

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

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem, pireksi¹⁾ (ateş)

Yaygın olmayan: Enflamasyon.

Laboratuvar tetkikleri

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

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar*

Yaygın: Yara yerinde iyileşmede gecikme

*Daha fazla bilgi bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8'de bulunabilir.

**Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir.

¹⁾ Spontan bildirim verileri dahildir.

Seçilen istenmeyen etkilerin tanımı:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 13.6'sinde enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem ve/veya kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme) görülmesine karşın plasebo ya da aktif kontrol alanların % 7.6'sında bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Enfeksiyonlar

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı, HUMIRA ile tedavi edilen erişkin ve çocuklarda hasta yılı başına 1.52, plasebo ve aktif kontrol ajanı ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1.45 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 yürütülen kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar (nadiren ortaya çıkan fatal enfeksiyonlar dahil) arasında tüberküloz (miliyer ve akciğer dışı yerleşimler dahil) ve invazif fırsatçı enfeksiyonlar (örn; dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis, pneumocystis carinii pnömonisi, aspergillozis ve listeriyozis) bulunmaktadır.

Tüberküloz olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk sekiz ay içerisinde görülmüştür ve latent hastalığın yeniden ortaya çıkışını yansıtabilirler.

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Jüvenil idiyopatik artrit hastalarındaki bir HUMIRA çalışması sırasında 2 ila 17 yaşları arasındaki 655.6 hasta yılına maruz kalan 249 hastada malignite gözlenmemiştir.

Buna ilaveten, pediatrik Crohn hastalığı hastalarındaki bir HUMIRA çalışması sırasında 258.9 hasta yılına maruz kalan 192 pediatrik hastada hiçbir malignite gözlenmemiştir.

Erişkin orta derecede ile şiddetli aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak ankilozan spondilit kanıtı bulunmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psöriyazis hastalarında yürütülen en az 12 haftalık pivotal HUMIRA çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında, lenfoma ve melanoma-dışı cilt kanseri dışındaki maligniteler, HUMIRA tedavisindeki 4622 hastada 1000 hasta yılı başına 6.0 (3.7, 9.8) oranında (%95 güven aralığı); buna karşın 2828 kontrol hastasında 1000 hasta yılı başına 5.1 (2.4, 10.7) oranında gözlenmiştir (medyan tedavi süresi HUMIRA için 5.1 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 4.0 ay idi).

Melanoma dışı cilt kanserlerinin oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 9.7 (6.6, 14.3), kontrol hastalarında ise 1000 hasta yılı başına 5.1 (2.4, 10.7) olmuştur. Bu cilt kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomlar, HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 2.6 (1.2, 5.5), kontrol hastalarında 1000 hasta yılı başına 0.7 (0.1, 5.2) oranında ortaya çıkmıştır. Lenfomaların oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 0.7 (0.2, 3.0), kontrol hastalarında da 1000 hasta yılı başına 1.5 (0.4, 5.8) olmuştur.

5727 hastayı kapsayan , medyan süresi yaklaşık 3.4 yıl olan ve 24568 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 8.8 'dir. Melanoma dışı cilt kanserlerinin gözlemlenen oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 10.3 'dir ve lenfoma için gözlemlenen oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1.4'dir.

Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası tecrübelerine göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında , raporlanan malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 2.7 'dir. Lenfoma ve melanoma dışı malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 0.3 ve 0.2 'dir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Otoantikolar

I-V numaralı romatoid artrit çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikör testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %11.9'unda, plasebo ve aktif kontrol ajanıyla tedavi edilen hastaların %8.1'inde başlangıç döneminde negatif olan anti-nükleer antikörlerin 24. haftada pozitif titrelerde olduğu bildirilmiştir. Bütün romatoid artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarında HUMIRA ile tedavi edilen 3441 hastadan ikisinde yeni başlayan lupusa benzer sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra

hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya merkez sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

Psöriyazis: Yeni oluşum ve kötüleşme

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

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 $\geq 3 \times$ NÜS iken, kontrol grubunda bu oran %1.6'dır.

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 $\geq 3 \times$ NÜS iken, kontrol tedavisi grubunda bu oran %1.8'dir.

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

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 $\geq 3 \times$ NÜS iken kontrol grubunda da bu oran %0,9'dur.

Pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen, tedavinin 52. haftasına dek vücut ağırlığına göre ayarlanmış indüksiyon tedavisinin ardından vücut ağırlığına göre ayarlanmış idame doz rejimlerinin etkililik ve güvenliliğin araştırıldığı bir Faz 3 çalışmasında, başlangıçta eşzamanlı olarak immunosupresanlara maruz kalan tüm hastaların %2,6'sında ALT yükselmeleri $\geq 3 \times$ NÜS olarak görüldü.

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

Azatioprin/6-merkaptopürin ile eş zamanlı tedavi

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

Süphemeli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB04

Etki mekanizması

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

Adalimumab, lökosit migrasyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin düzeylerinin değişmesi de dahil TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları da modüle eder (ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 için IC₅₀ değeri 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 bazal değerlere göre hızlı bir azalma gözlenmiştir. Kıkırdak hasarından sorumlu olan dokunun yeniden yapılanması sürecine yol açan matriks metalloproteinazların (MMP-1 ve MMP-3) düzeyleri de HUMIRA uygulamasından sonra düşmüştür. HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda kronik inflamasyonun hematolojik bulgularında çoğunlukla düzelme meydana gelmiştir.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Romatoid Artrit

HUMIRA'nın romatoid artrit tedavisindeki etkililiği ve güvenliliği 3000'den fazla bazıları 120 aya dek tedavi edilen orta dereceli-ciddi aktif romatoid artriti olan, 18 yaşından büyük hastalarda, pivotal çalışmalarda değerlendirilmiştir.

RA çalışma I ve III'e en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olduğu haftada 12,5-25 mg (metotreksat intoleransı olanlarda 10 mg) sabit dozdaki metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen 271 ve 619 hasta dahil edilmiştir.

RA çalışma II'de en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olan 544 hastada değerlendirilmiştir.

RA araştırması III için açık etiketli uzatma fazında, ACR yanıtı veren hastaların çoğunda, 10 yıla varan izleme döneminde yanıt devam etmiştir. 207 hastadan 81'i, 10 yıl boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA kullanmayı sürdürmüştür. Bunlar arasında, 64 hastada (%79.0) ACR 20 yanıtları, 56 hastada (%69.1) ACR 50 yanıtları ve 43 hastada (%53.1), ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

RA çalışma IV'de başka anti-romatizmal ilaç kullanmayan veya mevcut romatolojik tedavilerini sürdürmelerine izin verilmiş olan 636 hastada değerlendirilmiştir.

RA araştırması I-IV'te, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda, tedaviye başladıktan sonra bir- iki hafta gibi erken bir sürede, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ACR 20 ve 50 yanıtları elde edilmiştir.

V numaralı çalışmada, daha önce hiç metotreksat kullanmamış, erken dönemli (ortalama hastalık süresi 9 aydan daha az), orta derecede veya şiddetli aktif romatoid artriti olan 799 erişkin hasta 2 yıla kadar değerlendirilmiştir.

RA araştırması V'te, 52. Ve 104. haftada HUMIRA ve metotreksat içeren kombinasyon (n=268) tedavisi ile, metotreksat monoterapisi (n=274) ve HUMIRA monoterapisine (n=257) kıyasla daha hızlı ve anlamlı ölçüde daha büyük ACR yanıtları elde edilmiştir. 104. haftada, ACR 20/50/70 yanıt veren hasta oranı, MTX monoterapisinde sırasıyla %56.0/%42.8/%28.4; HUMIRA monoterapisinde sırasıyla %49.3 /%36.9/%28.1 ve HUMIRA/MTX kombine tedavisinde sırasıyla %69.4/%59.0/46.6 olarak belirlenmiştir. HUMIRA/MTX kombine tedavisi MTX ve HUMIRA monoterapilerinden istatistik olarak anlamlı (p<0.001) üstünlük göstermiştir. İki monoterapi grubunda yanıtlar benzerdir (ACR 70 yanıtı için p değeri 52. ve 104. Haftada sırasıyla 0.656 ve 0.864'dür).

52. haftada HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi gören hastaların %42,9'unda klinik remisyon (DAS28<2,6) sağlanırken, bu oran metotreksat monoterapisi alan hastalarda %20,6 ve HUMIRA monoterapisi alan hastalarda %23,4 olmuştur. HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi, hastalarda "düşük düzeyli hastalık hali" sağlanmasında metotreksat ve HUMIRA monoterapilerinden klinik ve istatistik olarak daha üstündür (sırasıyla p <0,001 ve p <0,001). İki monoterapi kolundaki yanıtlar benzerdir (p=0,447).

Radyografik Yanıt

Hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu III numaralı çalışmada, yapısal eklem harabiyeti radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye total Sharp skoru ve bileşenlerinde, erozyon skorunda ve eklem aralığı daralma skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir. HUMIRA/metotreksat hastaları 6 ve 12. aylarda, tek başına metotreksat alan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha az radyografik progresyon göstermişlerdir.

On yılda, başlangıçta iki haftada bir 40 mg HUMIRA ile tedavi edilen 207 hastanın 79'u radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 40'inde, mTSS'de başlangıca göre 0.5 ya da daha az değişiklik olarak tanımlanan yapısal hasar progresyonu görülmemiştir. V numaralı çalışmada, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye total Sharp skorunda değişim şeklinde ifade edilmiştir. 52 ve 104 haftalık tedavilerden sonra progresyon göstermeyen (modifiye total Sharp skorunda 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.

Yaşam Kalitesi ve Fiziksel Fonksiyon

Başlangıçtaki beş adet pivotal çalışmanın hepsinde de, Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (HAQ) iş göremezlik indeksi kullanılarak sağlığa ilişkin yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon değerlendirilmiştir. Dört çalışmanın tümünde, HUMIRA'nın bütün dozları/doz şemaları plasebo ile karşılaştırıldığında 6. ayda HAQ anketinin iş göremezlik indeksinde başlangıç dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüş ve aynı durum III numaralı çalışmada 52. haftada da gözlenmiştir.

Kısa Sağlık Araştırma Formu (SF 36) sonuçları beş çalışmanın tümünde, fiziksel bileşen özeti (PCS) skorları istatistiksel anlamlılık taşıyacak şekilde, HUMIRA'nın bütün dozları/doz şemaları için bu bulguları desteklemektedir; ağrı ve canlılık alan skorları ise, iki haftada bir 40 mg dozu için istatistiksel olarak anlamlıdır. Kronik hastalık tedavisi fonksiyonel değerlendirme (FACIT) skorlarının değerlendirildiği üç çalışmanın hepsinde de (Çalışma I, III, IV), bu skorlar ile ölçülen yorgunluğu istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardır. III numaralı çalışmada fiziksel fonksiyondaki iyileşmeler, açık etiketli tedavinin 260. haftasında (60 ay) da devam etmektedir.

V numaralı çalışmada HAQ iş göremezlik indeksi ve SF 36'nın fiziksel bileşenindeki iyileşmeler, HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi ile, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA monoterapisine kıyasla 52. haftada daha yüksektir ve bu yükseklik 104. haftada da devam etmektedir ($p < 0,001$).

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA)

HUMIRA'nın güvenliliği ve etkililiği poliartiküler juvenil idiyopatik artrit olan 171 çocukta (4-17 yaş) çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir çalışmada değerlendirildi. Açık etiket giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya çalışmadan en az 2 hafta önce MTX (metotreksat) ile tedavisi sonlandırılan iki grupta kademelendirildiler. -Hastalar NSAİİ ve/veya prednisonun stabil dozlarında ($\leq 0,2$ mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kaldılar. OL LI fazında, tüm hastalar 16 hafta boyunca iki haftada bir 24 mg/m²'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA aldılar. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, ortalama ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1: Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları adalimumab dozuna göre dağılımı

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

Pediyatrik ACR 30 yanıtını 16. haftada gösteren hastalar, çift-kör fazda randomize edilmiştir. Hastalık alevlenme kriteri, 6 Pediyatrik ACR temel kriterinden 3 veya 3'ten fazlasında başlangıçtan \geq %30 kötüleşme, \geq 2 aktif eklem, ve 6 kriterin en fazla 1'inde $>$ %30 iyileşme olarak tanımlanmıştır.

32. haftanın sonunda Humira/MTX kombinasyon tedavisinde hastaların %36.8'inde, MTX monoterapisinde hastaların %64.9'inde, Humira monoterapisinde hastaların %43.3'inde , plasebo hastalarının %71.4'inde hastalık alevlenmiştir. Hastalık alevlenmesine kadar geçen medyan süre sırası ile $>$ 32 hafta, 20 hafta, $>$ 32 hafta ve 14 haftadır.

16. haftada yanıt verenler (n=144) arasından, çalışma boyunca HUMIRA alan hastalarda OLE fazında Pediyatrik ACR 30/50/70/90 yanıtları 6 yıla varan bir süre boyunca devam etmiştir. Başlangıçta yaş grubu 4-17 olan 19 olguda tedaviye \geq 6 yıl devam edilmiştir.

Yanıtların genel olarak iyi olduğu ve HUMIRA ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha az sayıda hastada antikor geliştiği saptanmıştır. HUMIRA'nın, metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılması ve metotreksat kullanımını uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir.

Aksiyal Spondiloartrit

Ankilozan Spondilit (AS)

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

Tablo 2: Plasebo Kontrollü AS Çalışmasında (Çalışma VIII) Etkililik Yanıtları Bulgu ve Semptomlarda Azalma

Yanıt	Plasebo N=107	HUMIRA N=208
ASAS ^a 20		
2 hafta	%16	%42 ^{***}
12 hafta	%21	%58 ^{***}
24 hafta	%19	%51 ^{***}
BASDAI ^b 50		
2 hafta	%4	%20 ^{***}
12 hafta	%16	%45 ^{***}
24 hafta	%15	%42 ^{***}

***, ** p<0,001 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, 2, 12 ve 24. haftalarda HUMIRA ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırmalar için < 0,01

^a Ankilozan Spondilit değerlendirmeleri

^b Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda gerek SF 36, gerekse Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi Anketinde (ASQoL) 12. haftada anlamlı olarak daha büyük iyileşme elde edilmiştir ve bu iyileşme 24. haftaya kadar kalıcı olmuştur.

Radyografik AS kanıtı olmayan Aksiyal Spondiloartrit

HUMIRA, randomize, 12 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, \geq 1 NSAID tedavisine yeterli yanıt vermeyen ya da bu tedaviyi tolere edemeyen veya NSAID'ler için bir

kontrendikasyonun bulunduğu radyografik bulgusu olmayan aktif aksiyal spondiloartritli (başlangıçtaki ortalama hastalık aktivitesi skoru [Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi (BASDAI)], Humira ile tedavi edilen hastalar için 6,4 ve plasebo uygulanan hastalar için 6.5 idi.) 185 hasta üzerinde değerlendirildi.

Çift- kör dönemi,144 haftaya kadar süren, ilave bir açık etiketli dönem izlemiştir. 12. haftadaki sonuçlar, Humira ile tedavi edilen hastalardaki radyografik AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartritli belirti ve semptomları, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir

Humira kullanan hastaların ASAS (Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Derneği) 40/20, ASAS 5/6 ve BASDAI (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi) 50 yanıtları 12. Haftada sırasıyla %36, %52, %31 ve %35 olarak saptanmıştır.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon, HAQ-S ve SF-36 anketleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Humira'nın, başlangıçtan 12. haftaya kadar HAQ-S toplam skoru ve SF-36 Fiziksel Bileşen Skorunda (PCS) plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha büyük bir düzelme sağladığı gösterilmiştir

Psöriyatik Artrit

HUMIRA, plasebo kontrollü çalışmada, orta dereceli ile şiddetli aktif psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. 24 hafta süreli çalışmada, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç tedavisine yetersiz yanıt veren 313 erişkin hasta tedavi edilmiştir; bunların yaklaşık %50'si metotreksat almaktaydı.

Humira kullanan hasta grubunda (N=151) ACR 20 yanıtı 12 ve 24. Haftalarda %58 ve %57, plaseboda ise sırası ile %14 ve %15 idi. Humira kullanan hasta grubunda ACR 50 12 ve 24. Haftalarda sırası ile %36, %39, ACR 70 12. ve 24. haftada %20 ve %23 idi.

HUMIRA tedavisinin periferik eklem hasarı gelişmesini azaltması, plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıçtan itibaren değişim olarak alındığında, mTSS skoru (ortalama + SD) 0,8±2,5 plasebo grubunda (24. haftada) ve 0,0±1.9 HUMIRA grubunda (48. haftada) olmuştur (p<0,001).

HUMIRA ile tedavi edilen ve başlangıçtan itibaren 48. haftaya kadar radyografik progresyon olmayan hastalardan (n=102) %84'ünde, tedavinin 144 haftalık süresi boyunca radyografik progresyon görülmemiştir.

HUMIRA ile tedavi edilen hastalar 24. haftada, HAQ ve Kısa Sağlık Araştırma Formu (SF 36) olarak değerlendirildiğinde, plasebo uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak önemli fiziksel fonksiyon gelişmesi göstermiştir. Fiziksel fonksiyonların iyileşmesi, açık etiketli uzatma çalışmasında 136. haftaya kadar devam etmiştir.

Crohn Hastalığı

Multipl HUMIRA dozlarının güvenliliği ve etkililiği, 1400'ü aşkın orta dereceli veya şiddetli Crohn hastalığı bulunan hastada (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) ≥ 220 ve ≤ 450) randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiştir. Aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarda eş zamanlı kullanımına izin verilmiştir ve hastaların %80'i bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir.

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI<150 olarak tanımlanmıştır) iki çalışmada, CD Çalışması I ve CD Çalışması II değerlendirilmiştir. CD Çalışması I'de daha önce TNF blokeri kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir;–plasebo 160/80, 80/40, 40/20. Tedavi 0. ve haftada verilmiştir. CD Çalışması II'de infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya tolere edemeyen 325 hasta, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA veya 0. hafta ve 2. haftada plaseboya randomize edilmişlerdir.

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

CD Çalışması I'de 4. haftada klinik remisyon ve klinik yanıt plasebo/HUMIRA 80/40/HUMIRA 160/80 için sırasıyla %12, %24 ve %36 (p<0.001) ile %24, %37 ve %49 (p<0.01) bulunmuştur. CD Çalışması II'de 4. haftada klinik remisyon ve klinik yanıt plasebo/HUMIRA 160/80 mg için sırasıyla %7 ve %21 (p<0.001) ile %25 ve %38 (p<0.01) bulunmuştur.

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

CD Çalışması III'te, 4. haftada hastaların %58'i (499/854) klinik yanıt vermiştir. Hastaların %48'i, daha önce başka TNF-blokerleri uygulanmış olan hastalardan oluşmuştur. Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF-blokeri uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

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

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. On ikinci haftadan sonra sürdürülen tedavi anlamlı ölçüde daha fazla yanıtla sonuçlanmamıştır (bakınız bölüm 4.2).

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

Yaşam Kalitesi

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

Ülseratif Kolit

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

160/80 mg Humira ile indüksiyon dozu alanlar, (sırasıyla %17'ye karşı %9, p=0.019) 8. Haftada plaseboya karşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranlarda klinik remisyon sağlamıştır. 8. Haftada remisyonunda olan Humira tedavisi alanlardan 21/41 (%51) olgu 52. Haftada remisyonudur.

İdame çalışmasında, 248 hasta 0. Haftada 160 mg, 2. Haftada 80 mg ve iki haftada bir 40 mg Humira almış, 246 hasta ise plasebo almıştır. Klinik sonuçlar 8. Haftadaki remisyon indüksiyonu ve 52. Haftadaki remisyon idamesi yönünden değerlendirilmiştir.

Humira kullanan hasta grubunda 52. haftada klinik yanıt, klinik remisyon, mukozal iyileşme ve ≥ 90 gün steroidsiz remisyon sırası ile %30, %17, %25 ve %13 idi. Hafta 8 ve 52 sürdürülen yanıt, sürdürülen remisyon ve sürdürülen mukozal iyileşme sırası ile %24, %8 ve %19 idi.

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

Hastaların yaklaşık %40'ı İnfliksımab ile anti-TNF tedavisinde başarısız olmuşlardır. Anti-TNF ile tedavi görmemiş (naif) hastalardakine kıyasla, bu hastalarda adalimumab etkililiği azalmıştır. Önceki Anti-TNF tedavisinde başarısız olan hastalar arasında; 52. Haftada plasebo ile %3 ve adalimumab ile %10 remisyon ulaşılmıştır.

Kontrollü indüksiyon ve idame çalışmalarındaki hastalar, açık etiketli uzun süreli uzatma çalışmasına geçiş hakkına sahip olmuştur. Devam eden 3 yıllık tedavide kısmi Mayo skoruna göre %75 (301/402) klinik remisyon devam etmiştir

Hastaneye Yatış oranları:

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

Yaşam Kalitesi:

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

Psöriyazis

Psöriyazis Çalışması I'de üç tedavi dönemi içinde 1212 orta derecede veya şiddetli plak psöriyazis 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. Hafta 33'de \geq PASI 75 yanıtını sürdüren ve A Döneminde orijinal olarak aktif terapiye randomize edilmiş olan hastalar, tekrar randomize edilerek C Döneminde 19 hafta boyunca, iki haftada bir 40 mg HUMIRA tedavisi veya plasebo almışlardır.

Psöriyazis Çalışması II'de, 271 orta derecede veya şiddetli plak psöriyazis hastada metotreksat ve plasebo karşısında HUMIRA'nın etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar plasebo, başlangıç dozu olarak MTX 7,5 mg almışlar ve daha sonra doz, hafta 12'ye kadar artırılarak 25 mg maksimum doza ulaşmıştır veya 16 hafta boyunca 80 mg HUMIRA başlangıç dozunu takiben iki haftada bir 40 mg (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) verilmiştir. Hafta 8 ve/veya hafta 12'de \geq PASI 50 yanıtına ulaşan MTX alan hastalarda, doz daha fazla artırılmamıştır.

Psöriyazis Çalışması III'de randomize, çift-kör bir çalışmada sistemik tedavi için orta veya şiddetli derecede kronik plak psöriyazisi ve el ve/veya ayak psöriyazisi bulunan 71 hastada Humira'nın etkililiği ve güvenliliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Hastalar başlangıç dozu olarak 80 mg ve bunu takiben iki haftada bir 40 mg Humira (ilk dozdan 1 hafta sonra başlayacak şekilde) ya da 16 hafta boyunca plasebo almışlardır.

DLQI'de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) plasebo ve MTX (Çalışma II) ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre 16. haftada anlamlı düzelmeler olduğu gösterilmiştir. I.Çalışmada, Humira alan daha fazla sayıda hasta, birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. Birincil sonlanım noktası olan, başlangıca kıyasla 16. Haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı, Plasebo alan hastaların oranı (%6,5) ile karşılaştırıldığında %70,9 olmuştur. II.Çalışmada, HUMIRA alan daha fazla sayıda hasta, MTX veya Plasebo almış olanlarla karşılaştırıldığında aynı birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır (%79,6'a karşın %35,5 ve %18,9). PASI 75 yanıtı veren ve I. Çalışmanın B Döneminde plasebo almış olan anlamlı ölçüde daha fazla sayıda hastada yetersiz yanıt kaybı görülmüştür. Bazı hastaların açık etiketli tedavi ile yanıtı geri kazanması mümkün olmamıştır. 16. ve 33. Haftalarda PASI 75 yanıtı verenlerin %74,7'sinde PASI 75 yanıtı idame etmiştir ve toplamda 160 hafta süresince açık etiketli uzatma döneminde de devam etmiştir. III. Çalışmada, hafta 16'da, sadece plasebo alan hastalara kıyasla, Humira alan hastaların istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük bir çoğunluğunda, el ve/veya ayaklarda 'temiz' veya 'hemen hemen temiz' PGA sonucu elde edilmiştir. (Humira için %30.6, plasebo için %4.3, [P=0.014])

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

İmmünojenite

Anti-adalimumab antikörlerinin oluşumu, adalimumabın klerensinde artış, etkililiğinde ise azalma ile ilişkilidir. Anti-adalimumab antikörleri varlığıyla advers olaylar arasında görünür bir bağıntı bulunmamaktadır.

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

0,5 mg/kg (~40 mg) dozlarından sonra klerensler tipik olarak 11-15 ml/saat arasındadır. Romatoid artritli hastalarda 2 haftada bir 40 mg dozunda subkütan HUMIRA uygulamasını takiben ortalama kararlı durum konsantrasyonları eş zamanlı uygulanan metotreksat olmaksızın yaklaşık 5 mikrogram/ml ve eş zamanlı uygulanan metotreksat ile 8-9 mikrogram/ml'dir. Kararlı durumda serum adalimumabın çukur düzeyleri 2 haftada bir ve haftada bir 20, 40 ve 80 mg'lık subkütan dozu takiben doz ile kabaca orantılı biçimde yükselmiştir.

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkutan olarak 24 mg/m² (maksimum 40 mg'a kadar) uygulanmasının ardından kararlı durum serum adalimumab çukur konsantrasyonu, HUMIRA monoterapisinde 5.6 ± 5.6 µg/ml (%102 CV) ve metotreksat ile birlikte 10.9 ± 5.2 µg/ml'dir (%47.7 CV).

Crohn hastalığı olan hastalarda, 0. haftada 80 mg HUMIRA yükleme dozunu takiben 2. haftada 40 mg HUMIRA dozu ile indüksiyon döneminde ortalama 5.5 mikrogram/ml olan serum adalimumab vadi konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. 0. haftada 160 mg HUMIRA yükleme dozunu takiben 2. haftada 80 mg HUMIRA ile, indüksiyon döneminde ortalama 12 mikrogram/ml serum adalimumab vadi konsantrasyonlarına ulaşılmıştır. İki haftada bir 40 mg HUMIRA idame dozu alan Crohn hastalığı hastalarında ortalama 7 mikrogram/ml olan ortalama kararlı durum vadi düzeyleri gözlemlenmiştir.

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

Dağılım

Romatoid artrit hastalarında adalimumabın tek doz farmakokinetiği 0.25 ila 10 mg/kg doz aralığında birkaç çalışmada tayin edilmiştir. Dağılım hacmi (Vss) 4.7 ila 6.0 litredir. Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki adalimumab konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonun %31-%96'sı arasındadır.

Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eliminasyon:

Bin üçyüzden fazla hastadan alınan veriler üzerinde yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri, adalimumab görünür klerensinin vücut ağırlığında artış ile arttığını açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarılama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klerensini minimal düzeyde etkiledikleri görülmüştür. Serum serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına [AAA] bağlı olmayan) konsantrasyonlarının, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sinomologus maymunlarında 0, 30 ve 100 mg/kg dozlarında bir embriyo-fetal gelişimsel toksisite/perinatal gelişim çalışması yapılmış (her bir grupta 9-17 maymun vardır) ve fetüslerde adalimumaba bağlı hasara ilişkin bulgular görülmemiştir. Adalimumab ile karsinogenisite çalışmaları, fertilitate ve postnatal toksisite için standart değerlendirme çalışmaları yapılmamıştır çünkü kemirgen TNF'sine karşı sınırlı çapraz reaktivitesi olan bir antikor ve kemirgenlerde nötralizan antikor gelişimi için uygun bir model bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat
Disodyum fosfat dihidrat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Birincil ambalaj:

Cam silindir:	Avr. Farm. 3.2.1 ve USP <660> Kimyasal dirençli cam konteynerler, Tip I: Cam tipi I
İğne-29 G:	Krom-nikel çelik
Gri piston contası:	Avr. Farm. 3.2.9, bromobutil lastik tıpa tip I ve USP <381> Enjektörler için elastomer tıpa
Gri iğne kılıfı:	Avr. Farm. 3.2.9 lastik tıpa tip II(Isı sterilizasyonu sonrası) ve USP <381> Enjektörler için lateks içermeyen termoplastik elastomer kılıf

İkincil ambalaj:

Geniş flanşlı piston:	Polistiren
Kanatlı geri stop:	Polipropilen
Koruyucu (İğne kılıfı için):	Polipropilen

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

HUMIRA (Adalimumab 40 mg) Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör bir doktorun rehberliği ve gözetimi altında kullanılmak içindir. Gerekli uygun tıbbi takibin yapılması ve uygun enjeksiyon tekniğinin hastaya yeterince öğretilmesinden sonra doktorun karar vermesi durumunda hasta HUMIRA enjeksiyonunu kendi kendine uygulayabilir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.
No:2 Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3.Blok Kat 16-17
34768 Ümraniye /İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

134/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ