

## 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

AMGEVİTA® 20 mg/0,4 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Steril

#### **UYARI**

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

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

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### **Etkin madde:**

Her bir kullanıma hazır enjektör, 0,4 mL çözelti içinde 20 mg adalimumab içerir.

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

#### **Yardımcı madde(ler):**

Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı (yeterli miktarda)

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.

Berrak çözelti.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1 Terapötik endikasyonlar

#### Jüvenil idiyopatik artrit

##### Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

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

##### Entezit ile ilişkili artrit

AMGEVİTA<sup>®</sup>, konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren veya konvansiyonel tedaviye intoleransı olan 6 yaş ve üstü hastalarda, aktif entezit ile ilişkili artrit tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

#### Pediyatrik plak psöriyazis

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

#### Pediyatrik Crohn Hastalığı

AMGEVİTA<sup>®</sup>, primer beslenme tedavisi, kortikosteroid ve/veya bir immünomodülatör içeren konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren veya bu tedaviyi tolere edemeyen veya bu tedaviler için kontrendikasyon bulunan orta ila şiddetli derecede aktif Crohn Hastalığı olan çocuk hastaların (6-17 yaş) tedavisinde endikedir.

#### Pediyatrik Üveit

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

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

#### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

AMGEVİTA<sup>®</sup> tedavisi, AMGEVİTA<sup>®</sup>'nin endike olduğu durumların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologlara,

AMGEVİTA® ile tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmana danışmaları önerilir (bkz. bölüm 4.4). AMGEVİTA® ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

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

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

#### Jüvenil idiyopatik artrit

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

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

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

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

Mevcut veriler, klinik yanıtın genellikle 12 haftalık tedavi içinde sağlandığını göstermektedir. Bu zaman diliminde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam kararı dikkatle gözden geçirilmelidir.

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

#### Entezit ile ilişkili artrit

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

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

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

AMGEVİTA® 6 yaş altındaki entezit ilişkili artriti çocuklarda çalışılmamıştır.

AMGEVİTA®, 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 AMGEVİTA® dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 3). AMGEVİTA®, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

**Tablo 3: Plak Psöriyazisi Olan Pediyatrik Hastalar İçin AMGEVİTA® Dozu**

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

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

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

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

4 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda AMGEVİTA®'nın kullanımı bulunmamaktadır. AMGEVİTA®, 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 AMGEVİTA® dozu, vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (Tablo 4). AMGEVİTA®, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

**Tablo 4: Crohn Hastalığı Olan Pediyatrik Hastalar İçin AMGEVİTA® Dozu**

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

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

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

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

6 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda AMGEVİTA®'nın kullanımı bulunmamaktadır.

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

### Pediyatrik Üveit

2 yaş ve üstü üveit hastası pediyatrik hastalar için önerilen AMGEVİTA® dozu vücut ağırlığına bağlı olarak seçilir (bkz. Tablo 5). AMGEVİTA®, subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır.

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

**Tablo 5: Üveiti Olan Pediyatrik Hastaları İçin AMGEVİTA® Dozu**

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

AMGEVİTA® tedavisine başlanırken, idame 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 AMGEVİTA® yükleme dozu kullanımı ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır (bkz. bölüm 5.2).

2 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda AMGEVİTA®'nin kullanımı bulunmamaktadır.

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

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

### Pediyatrik ülseratif kolit

AMGEVİTA®'nin 4-17 yaş arası çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır. 4 yaş altındaki çocuklarda bu endikasyonda AMGEVİTA®'nin kullanımı bulunmamaktadır.

### Psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit de dahil olmak üzere aksiyal spondiloartrit

Pediyatrik popülasyonda, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonlarında, AMGEVİTA®'nin ilgili bir kullanımı bulunmamaktadır.

### **Uygulama şekli:**

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

AMGEVİTA®, diğer form ve dozlarda da bulunabilir.

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

### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Adalimumab ile 2 yaş altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

AMGEVİTA® aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

### Enfeksiyonlar

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

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

AMGEVİTA® tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon gelişen hastalar yakından izlenmelidir ve tam bir tanısal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bir hastada yeni bir ciddi enfeksiyon veya sepsis geliştiğinde AMGEVİTA® uygulaması kesilmelidir ve enfeksiyon kontrol altına alınana dek uygun antimikrobiyal veya antifungal tedavi başlatılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü

olan hastalarda veya hastada enfeksiyona predispozisyon yaratan, eş zamanlı immünoşüpresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğunda doktorlar AMGEVİTA® kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

### Ciddi enfeksiyonlar

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

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

### Tüberküloz

Adalimumab almakta olan hastalarda reaktivasyon ve yeni başlayan tüberküloz da dahil olmak üzere, tüberküloz ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu bildirimler arasında pulmoner ve ekstrapulmoner (dissemine) durumlar yer almıştır.

AMGEVİTA® tedavisine başlanmadan önce bütün hastalar gerek aktif, gerekse inaktif (latent) tüberküloz enfeksiyonu yönünden değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişide tüberküloz hikayesi veya daha önce aktif tüberkülozu olan hastalar ile muhtemel 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 gibi) yapılmalıdır (yerel öneriler uygulanabilir). Bu testlerin yürütülme şekli ve sonuçlarının hasta uyarı kartları üzerine kaydedilmesi önerilir. Doktorlara, özellikle ağır hastalığı olan veya bağışıklığı bozulmuş hastalarda yalancı negatif tüberkülin deri testi sonucu alınma riski hatırlatılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

### Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

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

Ateş, kırıklık, kilo kaybı, terleme, öksürük, dispne ve/veya pulmoner infiltratlar gibi bulgu ve semptomlar ya da eşzamanlı şok ile birlikte veya şok olmaksızın diğer ciddi bir sistemik hastalık gelişen hastalarda invaziv fungal enfeksiyondan şüphelenilmeli ve AMGEVİTA® uygulaması derhal kesilmelidir. Bu hastalarda, teşhis ve ampirik antifungal terapi uygulaması, invazif fungal enfeksiyonu olan hastaların tedavisinde uzman bir doktora danışılarak gerçekleştirilmelidir.

### Hepatit B reaktivasyonu

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

AMGEVİTA® 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-blokeri tedavisiyle birlikte, HBV reaktivasyonunu önleme amaçlı antiviral tedavi uygulaması konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. HBV reaktivasyonu gelişen hastalarda AMGEVİTA® tedavisi durdurulmalı ve efektif antiviral tedavi ile birlikte uygun bir destek tedavisine başlanmalıdır.

### Nörolojik olaylar

Adalimumab dahil TNF-blokerleri, 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 ve/veya radyografik kanıtlar ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına AMGEVİTA® tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda AMGEVİTA® kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalıdırlar; bu bozukluklardan herhangi biri ortaya çıktığı takdirde AMGEVİTA®'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 AMGEVİTA® tedavisine başlanmadan önce ve tedavi sırasında düzenli şekilde nörolojik değerlendirme gerçekleştirilmelidir.

### Alerjik reaksiyonlar

Klinik çalışmalar sırasında subkütan adalimumab uygulamasıyla ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar “seyrek” olarak bildirilmiştir. Adalimumab ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonların sıklığı klinik çalışmalar esnasında “yaygın olmayan” kategorisindedir. Adalimumab uygulamasından sonra, anafilaksi dahil ciddi alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Eğer bir anafilaktik reaksiyon ya da başka bir ciddi alerjik reaksiyon gelişirse AMGEVİTA® uygulaması derhal kesilerek uygun tedaviye başlanmalıdır.

### İmmünoşüpresyon

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

### Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

TNF-blokerleriyle yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda, TNF- blokeri verilen hastalarda kontrol hastalarına kıyasla daha fazla sayıda lenfoma dahil malignite olgusu gözlenmiştir. Ancak bunlar seyrek olarak ortaya çıkmıştır. Pazarlama sonrası döneminde, TNF- blokerleriyle 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, lösemi ya da diğer malignitelerin gelişme riski dışlanamamaktadır.

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

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

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

Malignite öyküsü olan ya da adalimumab kullanırken malignite gelişen ve tedaviye devam edilen hastaları içeren bir çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle böyle hastalarda AMGEVİTA® tedavisi değerlendirilirken daha dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

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

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

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

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

#### Hematolojik reaksiyonlar

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

#### Aşılamalar

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

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

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

### Konjestif kalp yetmezliği

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

### Otoimmün süreçler

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

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

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

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

### Cerrahi

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



### İnce barsak obstrüksiyonu

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

### Geriyatrik kullanım

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

Adalimumab ile tedavi edilen vakalarda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı 65 yaş üzeri (%3,7) vakalarda, 65 yaş ve altındaki yaşlardaki (%1,5) vakalara göre daha yüksektir. Bazı vakalar ölüm ile sonuçlanmıştır. Genellikle yaşlı popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için yaşlılar tedavi edilirken dikkat edilmelidir.

### Pediyatrik kullanım

Adalimumab ile 2 yaşın altındaki çocuklarda çalışma yapılmamıştır.

### Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 0,8 ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum" içermediği kabul edilebilir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ekinezya: İmmünoşüpresanların terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi modifikasyonu düşünölmelidir.

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

İnfliksımab: Adalimumab, infliksımabın immünoşüpresif etkisini artırabilir. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Leflunomid: İmmünoşüpresanlar, leflunomidin advers/toksik etkisini artırabilir. Özellikle, pansitopeni, agranülositoz ve/veya trombositopeni gibi hematolojik toksisite riski artabilir. Yönetim: Diğeri immünoşüpresanların uygulandığı hastalarda leflunomid yükleme dozunun kullanılmaması düşünölmelidir. Hem leflunomid hem de bir başka immünoşüpresan alan hastalar kemik iliğı baskılanması açısından en az ayda bir kez izlenmelidir. Tedavi modifikasyonu düşünölmelidir.

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

Nivolumab: İmmünoşüpresanlar, nivolumabın terapötik etkisini azaltabilir. Tedavi modifikasyonu düşünölmelidir.

Okrelizumab: İmmünoşüpresanların immünoşüpresif etkisini artırabilir. Tedavi izlenmelidir.

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

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

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

Roflumilast: İmmünoşüpresanların immünoşüpresif etkisini artırabilir. Tedavi modifikasyonu düşünölmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

Trastuzumab: İmmünoşüpresanların nötropenik etkisini artırabilir. Tedavi izlenmelidir.

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

Aşular (Canlı): İmmünoşüpresanlar, aşuların (canlı) advers/toksik etkisini artırabilir. Canlı organizma aşularının immünoşüpresanlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır; canlı atenüe aşular immünoşüpresan tedavisinden sonra en az 3 ay boyunca uygulanmamalıdır. Kombinasyondan kaçınılmalıdır.

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

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

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda adalimumab ile ilaç etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Adalimumab ile bu hasta popülasyonlarında çalışma yapılmamıştır.

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Adalimumab ile bu hasta popülasyonlarında çalışma yapılmamıştır.

### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi B

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

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

#### **Gebelik dönemi**

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

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

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

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

TNF- $\alpha$ '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, AMGEVITA® 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**

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

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

dönem sırasında plasebo ya da aktif karşılaştırma ajanı uygulanan 3801 hastayı kapsayan çalışmalara ve spontan bildirimlere dayanmaktadır.

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

### **Güvenlilik profilinin özeti**

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

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

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

### *Pediyatrik popülasyon*

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

### **İstenmeyen etkiler**

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

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

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

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

**Tablo 6: İstenmeyen Etkilerin Listesi**

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık kategorisi</b>	<b>Advers reaksiyonlar</b>
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, kandidiazis ve influenza dahil), İntestinal enfeksiyonlar (viral gastroenterit dahil), Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (paronişi, selülit, impetigo, nekrotizan fasiit ve herpes zoster dahil), Kulak enfeksiyonları, Oral enfeksiyonlar (herpes simpleks, oral herpes ve diş enfeksiyonları dahil), Üreme sistemi enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), Üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), Fungal enfeksiyonlar, Eklem enfeksiyonları
	Yaygın olmayan	Nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), Fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidiyoidomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), Bakteriyel 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>
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>

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık kategorisi</b>	<b>Advers reaksiyonlar</b>
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, İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları**	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Parestezi (hipostezi dahil), Migren, Sinir kökü sıkışması
	Yaygın olmayan	Serebrovasküler olay <sup>1)</sup> (SVO), Tremor, Nöropati
	Seyrek	Multipl skleroz, Demyelinizan 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, Hematom
	Yaygın olmayan	Vasküler arteriyel oklüzyon, Tromboflebit Aortik anevrizma



<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık kategorisi</b>	<b>Advers reaksiyonlar</b>
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar*	Yaygın	Astım, Dispne, Öksürük
	Yaygın olmayan	Pulmoner embolizm <sup>1)</sup> , İnterstitiyel 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	GI hemoraji, Dispepsi, Gastroözofajeal reflü hastalığı, Sicca sendromu
	Yaygın olmayan	Pankreatit, Disfaji, Yüz ödemi
	Seyrek	İntestinal perforasyon <sup>1)</sup>
Hepatobilyer hastalıklar *	Çok yaygın	Karaciğer enzimlerinin artması
	Yaygın olmayan	Kolesistit ve kolelitiyazis, Hepatik steatoz, Yükselmiş bilirubin değerleri
	Seyrek	Hepatit, Hepatit B enfeksiyonunun tekrarlaması <sup>1)</sup> , Otoimmün hepatit <sup>1)†</sup>
	Bilinmiyor	Karaciğer yetmezliği <sup>1)</sup>
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Çok yaygın	Döküntü (cilt döküntüsü) (eksfolyatif döküntü dahil),
	Yaygın	Psöriyazisin yeni oluşması veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil) <sup>1)</sup> Ürtiker, Bere (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> , Anjiödem <sup>1)</sup> , Kütanöz vaskulit <sup>1)</sup> , Likenoit reaksiyonu <sup>1)</sup>
	Bilinmiyor	Dermatomyosit semptomlarının kötüleşmesi <sup>1)</sup>

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık kategorisi</b>	<b>Advers reaksiyonlar</b>
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	Noktüri
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Erektile disfonksiyon
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*	Çok yaygın	Enjeksiyon yerinde reaksiyon (enjeksiyon yeri eritemi dahil)
	Yaygın	Göğüs ağrısı, Ödem, Pireksi <sup>1)</sup> (ateş)
	Yaygın olmayan	Enflamasyon
Çalışmalar	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 ve zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Yaygın	Yara yerinde iyileşmede gecikme

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

\*\* Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir

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

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

## Üveit

Adalimumab ile iki haftada bir uygulanan üveit hastalarındaki güvenilirlik profili adalimumab'ın bilinen güvenilirlik profili ile tutarlı olmuştur.

## Pediyatrik popülasyon

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

## Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

### Enjeksiyon yeri reaksiyonları

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

## **Enfeksiyonlar**

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

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

Adalimumab ile yürütülen kontrollü ve açık etiketli çalışmalarda bildirilen ciddi enfeksiyonlar (nadiren ortaya çıkan fatal enfeksiyonlar dahil) arasında tüberküloz (miliyer ve akciğer dışı yerleşimler dahil) ve invazif fırsatçı enfeksiyonlar (örn. dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis, pneumocystis carinii pnömonisi, aspergillozis ve listeriyozis) bulunmaktadır. Tüberküloz olgularının çoğu tedavi başlatıldıktan sonraki ilk sekiz ay içerisinde görülmüştür ve latent hastalığın yeniden ortaya çıkışını yansıtabilirler.

## **Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar**

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

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

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

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

6427 hastayı kapsayan, medyan süresi yaklaşık 3,3 yıl olan ve 26,439 hasta yılından fazla tedavi süresini temsil eden klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve halen sürmekte olan ve tamamlanmış açık etiketli çalışmalarda lenfoma ve melanoma dışı cilt kanserleri harici

gözlemlenen malignite oranı, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 8,5'dir. Melanoma dışı cilt kanserlerinin gözlemlenen oranı, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 9,6 ve lenfoma için gözlemlenen oranı, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 1,3'dir.

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

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

### **Otoantikolar**

I-V numaralı romatoid artrit çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikör testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda adalimumab ile tedavi edilen hastaların %11,9'unda, plasebo ve aktif kontrol ajanıyla tedavi edilen hastaların %8,1'inde başlangıç döneminde negatif olan anti-nükleer antikörlerin 24. haftada pozitif titrelerde olduğu bildirilmiştir. Bütün romatoid artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit çalışmalarında adalimumab ile tedavi edilen 3.441 hastadan ikisinde yeni başlayan lupusa benzer sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya merkez sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

### **Hepatobiliyer olaylar**

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

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

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

Pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen, tedavinin 52. haftasına dek vücut ağırlığına göre ayarlanan indüksiyon tedavisinin ardından vücut ağırlığına göre ayarlanan 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  $\geq 3 \times$  NÜS olarak görülmüştür.

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

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

Erişkin üveit hastaları üzerinde 80 haftaya varan süreyle gerçekleştirilen, adalimumab tedavisi ve kontrol tedavisinin sırasıyla 166,5 gün ve 105 günlük medyan (ortanca) maruziyetin olduğu kontrollü adalimumab çalışmalarında (başlangıç dozu 0. haftada 80 mg dozunu takiben 1. haftadan başlanarak iki haftada bir 40 mg), adalimumab tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde ve kontrol tedavisi uygulanan hastaların %2,4'ünde  $\geq 3 \times \text{NÜS}$  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 seyredilebilen ciddi karaciğer bozuklukları daha az olmakla beraber karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

#### **Azatioprin/6-merkaptopürin ile eş zamanlı tedavi**

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

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); eposta: [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 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: İmmünosupresanlar, Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) inhibitörleri.  
ATC kodu: L04AB04

AMGEVİTA® biyobenzer bir tıbbi üründür.

**Etki mekanizması:**

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

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

**Farmakodinamik etkiler**

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

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

**Klinik etkililik ve güvenlilik*****Romatoid artritli olan erişkinler***

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

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

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

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

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

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

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

#### ACR yanıtı

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

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

Yanıt	Çalışma I <sup>a*</sup>		Çalışma II <sup>a*</sup>		Çalışma III <sup>a*</sup>	
	Plasebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Plasebo n=110	Adalimumab <sup>b</sup> n=113	Plasebo/ MTX <sup>c</sup> n=200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 ay	%13,3	%65,1	%19,1	%46,0	%29,5	%63,3
12 ay	GD	GD	GD	GD	%24,0	%58,9
ACR 50						
6 ay	%6,7	%52,4	%8,2	%22,1	%9,5	%39,1
12 ay	GD	GD	GD	GD	%9,5	%41,5
ACR 70						
6 ay	%3,3	%23,8	%1,8	%12,4	%2,5	%20,8
12 ay	GD	GD	GD	GD	%4,5	%23,2

<sup>a</sup> RA Çalışma I'de 24. haftada, RA Çalışma II'de 26. haftada ve RA Çalışma III'te 24 ve 52. haftalarda

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

<sup>c</sup> MTX= Metotreksat

\*p<0.01, plaseboya karşı adalimumab GD= Geçerli değil

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

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

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

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

Erken dönemdeki ve daha önce metotreksat kullanmamış romatoid artrit hastalarının yer aldığı V numaralı RA çalışmasında, adalimumab ve metotreksat ile yapılan kombinasyon tedavisi 52. haftada, metotreksat monoterapisi ve adalimumab monoterapisinden daha hızlı ve anlamlı olarak daha büyük ACR yanıtları elde edilmiş ve bu yanıtlar 104. haftada kalıcı olmuştur (bkz. Tablo 8).



**Tablo 8: RA Çalışma V ACR Yanıtları (hastaların yüzdesi)**

Yanıt	MTX n=257	adalimumab n=274	adalimumab /MTX n=268	p değeri <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	%56,0	%49,3	%69,4	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
52. Hafta	%45,9	%41,2	%61,6	<0,001	<0,001	0,317
104. Hafta	%42,8	%36,9	%59,0	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
52. Hafta	%27,2	%25,9	%45,5	<0,001	<0,001	0,656
104. Hafta	%28,4	%28,1	%46,6	<0,001	<0,001	0,864

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

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

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

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

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

#### Radyografik Yanıt

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

III numaralı RA çalışmasının açık etiketli uzatma fazında, bir grup hastada, yapısal harabiyetin progresyon hızındaki azalma 8 yıl ve 10 yıl kadar süreyle de devam etmiştir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg adalimumab ile tedavi edilen 207 hastadan 81'i 8. yılda radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 48 hastada, başlangıçtan 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme tespit edilmemiştir. Başlangıçta iki haftada bir 40 mg adalimumab ile tedavi edilen 207 hastadan 79'u 10 yıl radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 40 hastada, başlangıçtan 0,5 veya daha az mTSS değişimi olarak tanımlandığında, yapısal hasarda ilerleme tespit edilmemiştir.

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

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

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> metotreksat ve adalimumab arasında değişim skorlarında farklılıklar için %95 güven aralığı.

<sup>c</sup> Rank Analizine göre

<sup>d</sup> Eklem Boşluğu Daralması

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

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

	MTX n = 257 (%95 güven aralığı)	Adalimumab n = 274 (%95 güven aralığı)	Adalimumab /MTX n = 268 (%95 güven aralığı)	p-değeri <sup>a</sup>	p-değeri <sup>b</sup>	p-değeri <sup>c</sup>
Toplam Sharp Skoru	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Erozyon skoru	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN puanı	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> P değeri metotreksat monoterapisi ve adalimumab/metotreksat kombinasyon terapisinin Mann-Whitney U test kullanılarak ikili karşılaştırmasındandır.

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

<sup>c</sup> P değeri adalimumab monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin Mann-Whitney U test kullanılarak ikili karşılaştırmasındandır.

Tedavinin 52 hafta ve 104 haftasını takiben progresyon olmayan hasta yüzdesi (modifiye edilmiş Total Sharp Skorunda başlangıç düzeyine göre  $\leq 0,5$  değişim) adalimumab/metotreksat

kombinasyon tedavisinde (sırasıyla %63,8 ve %61,2) metotreksat monoterapisi (sırasıyla %37,4 ve %33,5,  $p < 0,001$ ) ve adalimumab monoterapisine kıyasla (sırasıyla %50,7,  $p < 0,002$  ve %44,5,  $p < 0,001$ ) anlamlı düzeyde daha yüksektir.

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

#### Yaşam Kalitesi ve Fiziksel Fonksiyon

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

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

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

#### Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (pJIA)

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

#### pJIA-I

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

önce hiç MTX tedavisi almamış ve çalışmadan en az 2 hafta önce MTX tedavisi sonlandırılmış hastalardı. 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/m<sup>2</sup>'den maksimum 40 mg'a kadar adalimumab aldılar. Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, medyan ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 11'de sunulmaktadır.

**Tablo 11: OL LI Fazında Hastaların Yaş ve Adalimumab Dozuna Göre Dağılımı**

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

16. haftada pediatrik ACR 30 yanıtı gösteren hastalar çift kör (DB) faza randomize edilmek için uygun olmuş ve maksimum 40 mg'a kadar adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup> veya ilave 32 hafta veya hastalık alevlenene kadar iki haftada bir plasebo almıştır. Hastalık alevlenme kriterleri 6 pediatrik ACR skorunun  $\geq 3$ 'ünde,  $\geq 2$  aktif eklemde başlangıç düzeyine göre  $\geq \%30$  kötüleşme ve 6 kriterin en fazla 1'inde  $> \%30$  iyileşme olarak tanımlanmıştır. 32 hafta sonra veya hastalık alevlenmesinde, hastalar açık etiketli uzatma fazına kaydedilmek için uygun kabul edilmişlerdir.

**Tablo 12: JIA Çalışmasında Pediatrik ACR 30 Yanıtları**

Katman	MTX		MTX olmadan	
<b>Faz</b>				
OL-LI 16 hafta				
Pediatrik ACR 30 yanıtı (n/N)	%94,1 (80/85)		%74,4 (64/86)	
<b>Etkililik Sonuçları</b>				
Çift kör 32 hafta	Adalimumab / MTX (N = 38)	Plasebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Plasebo (N = 28)
32 hafta sonunda hastalık alevlenmesi <sup>a</sup> (n/N)	%36,8 (14/38)	%64,9 (24/37) <sup>b</sup>	%43,3 (13/30)	%71,4 (20/28) <sup>c</sup>
Hastalık alevlenmesine kadar geçen medyan süre	> 32 hafta	20 hafta	> 32 hafta	14 hafta

<sup>a</sup> Pediatrik ACR 30/50/70 yanıtları Hafta 48'de plasebo ile tedavi edilen hastalardan anlamlı düzeyde daha fazladır

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

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

16. haftada yanıt verenler (n=144) arasından, çalışma boyunca adalimumab alan hastalarda OLE fazında Pediatrik ACR 30/50/70/90 yanıtları altı yıla varan bir süre boyunca devam etmiştir. Başlangıçta yaş grubu 4-12 olan 11 olgu ile başlangıçta yaş grubu 13-17 olan 8 olgu olmak üzere toplamda 19 olgu tedaviye  $\geq 6$  yıl devam edilmiştir.

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

#### pJIA II

Adalimumabın güvenilirlik ve etkililiği orta ila şiddetli aktif poliartiküler JIA bulunan 32 çocuğun (2 - <4 yaş grubu veya 4 yaşında ya da daha büyük olup <15 kg olan çocuklar) yer aldığı açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara en az 24 hafta süreyle iki haftada bir tek doz subkütan enjeksiyon olarak maksimum 20 mg olmak üzere 24 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (VYA) dozunda adalimumab verilmiştir. Çalışma sırasında hastaların çoğu eşzamanlı MTX kullanmış, daha az sayıda hastada kortikosteroid veya NSAİİ kullanımı bildirilmiştir.

Gözlenen verilere dayanarak PedACR30 yanıtı 12. ve 24. haftalarda sırasıyla %93,5 ve %90,0 olarak belirlenmiştir. 12. ve 24. haftalarda PedACR50/70/90 yanıtı kaydedilen hastaların oranları sırasıyla %90,3 / %61,3 / %38,7 ve %83,3 / %73,3 / %36,7 olmuştur. Yirmi dördüncü hafta itibarıyla yanıt (pediyatrik ACR 30) verenlerde (30 hastada n = 27), pediyatrik ACR 30 yanıtları açık etiketli uzatma fazı süresince 60 haftaya kadar adalimumab alan hastalarda bu dönem süresince korunmuştur. Toplamda, 20 hasta 60 hafta veya daha uzun süre tedavi almıştır.

#### Entezit ile ilişkili artrit

Adalimumabın güvenilirlik ve etkililiği orta dereceli entezit ile ilişkili artrit bulunan 46 pediyatrik hastanın (6 ila 17 yaş) yer aldığı çok merkezli, randomize, çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar 12 hafta süreyle iki haftada bir, maksimum doz 40 mg olmak üzere 24 mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı (BSA) adalimumab veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışmanın çift kör dönemini, ilave 192 haftaya kadar hastalara iki haftada bir subkütan yoldan maksimum doz 40 mg olmak üzere 24 mg/m<sup>2</sup> BSA adalimumab uygulanan açık etiketli bir dönem (OL) takip etmiştir. Primer sonlanım noktası olarak artrit bulunan aktif eklemlerin sayısında başlangıçtan 12. haftaya kadar kaydedilen yüzde (%) değişiklik değerlendirilmiş (deformite kaynaklı olmayan şişme veya eklemlerde hareket kaybına ek olarak ağrı ve/veya hassasiyet), bu sonlanım noktasına ortalama yüzde (%) azalma adalimumab grubundaki hastalarda -%62.6 (medyan yüzde (%) değişiklik -%88.9), plasebo grubunda ise -%11.6 (medyan yüzde (%) değişiklik -%50.0) olmak üzere ulaşılmıştır. Artrit bulunan aktif eklemlerin sayısındaki iyileşme, çalışmada yer almaya devam eden adalimumab grubundaki 31 hastanın 26'sında (%84) OL dönem süresince 156 haftaya kadar korunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, hastaların büyük bölümünde entezit bölgelerinin sayısı, hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), pediyatrik ACR 50 yanıtı ve pediyatrik ACR 70 yanıtı gibi sekonder sonlanım noktalarında klinik iyileşme olduğu kaydedilmiştir.

#### Erişkin Crohn Hastalığı

Multipl adalimumab dozlarının güvenilirliği ve etkililiği, 1500'ü aşkın orta ila şiddetli derecedeki Crohn hastalığı bulunan hastada (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 verilmiştir ve hastaların %80'i bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir.

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

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

CD çalışma I ve CD çalışma II remisyon indüksiyonu ve yanıt oranları Tablo 13’de sunulmaktadır.

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

	CD çalışma I: daha önce infliksimab kullanmamış hastalar			CD çalışma II: daha önce infliksimab kullanmış hastalar	
	Plasebo N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Plasebo N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
4. hafta					
Klinik gerileme	%12	%24	%36*	%7	%21*
Klinik yanıt (CR-100)	%24	%37	%49**	%25	%38**

Bütün p değerleri adalimumab ve plasebo için oranların ikili karşılaştırmalarıdır.

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

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

CD Çalışması III’te, 4. haftada hastaların %58’i (499/854) klinik yanıt vermiş ve primer analizde değerlendirilmiştir. Dördüncü haftadaki klinik yanıt alınanların %48’i, daha önce başka TNF-blokerleri uygulanmış hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 14’de sunulmuştur.

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

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

**Tablo 14: Remisyonun İdamesi ve Yanıtlar (Hastaların Yüzdesi)**

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

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

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

<sup>a</sup> başlangıçta kortikosteroid alanlar

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

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

#### Yaşam kalitesi

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

#### Pediyatrik Crohn Hastalığı

Adalimumab Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) skorunun 30'dan büyük olmasıyla tanımlanan orta ila şiddetli Crohn hastalığı (CH) bulunan, yaşları 6 ile 17 arasında

değişen (on yedi dahil) 192 pediyatrik hastada vücut ağırlığına bağlı (<40 kg veya ≥40 kg) dozlarda indüksiyon ve idame tedavisinin etkililik ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amacıyla tasarlanan çok merkezli, randomize, çift kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Hastaların CH için konvansiyonel tedavinin (bir kortikosteroid ve/veya bir immünomodülatör dahil) başarısız olduğu hastalar olmaları şartı aranmıştır. Hastaların, daha önce uygulanan infliksimab tedavisine verdikleri yanıtın ortadan kalkmış olması ya da infliksimabı tolere edememiş olmaları mümkündür.

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

Hastalar 4. haftada o zamanki vücut ağırlıklarına göre Tablo 15’de gösterildiği gibi düşük doz veya standart doz idame rejimi almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

**Tablo 15: İdame rejimi**

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

***Etkililik Sonuçları***

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

Klinik remisyon ve klinik yanıt (mPCDAI skorunda başlangıca göre en az 15 puan azalma olarak tanımlanmıştır) oranları Tablo 16’da yer almaktadır. Kortikosteroid veya immünomodülatörleri bırakma oranları Tablo 17’de sunulmuştur.

**Tablo 16: Pediyatrik CH çalışması PCDAI klinik remisyon ve yanıt**

	Standart doz iki haftada bir 40/20 mg N = 93	Düşük doz iki haftada bir 20/10 mg N=95	P değeri*
<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 doz-düşük doz karşılaştırmasına ilişkin p değeri



**Tablo 17: Pediyatrik CH çalışmasında kortikosteroidleri veya immünomodülatörleri bırakanlar ve fistül remisyonu**

	<b>Standart doz iki haftada bir 40/20 mg</b>	<b>Düşük doz iki haftada bir 20/10 mg</b>	<b>P değeri<sup>1</sup></b>
<b>Kortikosteroidleri bırakanlar</b>	N = 33	N = 38	
26. hafta	%84,8	%65,8	0,066
52. hafta	%69,7	%60,5	0,420
<b>İmmünomodülatörleri bırakanlar<sup>2</sup></b>	N = 60	N = 57	
52. hafta	%30,0	%29,8	0,983
<b>Fistül remisyonu<sup>3</sup></b>	N = 15	N = 21	
26. hafta	%46,7	%38,1	0,608
52. hafta	%40,0	%23,8	0,303

<sup>1</sup> standart doz-düşük doz karşılaştırmasına ilişkin p değeri

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

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

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

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

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

#### Erişkin plak psöriyazis

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

Psöriyazis Çalışması I'de (REVEAL) üç tedavi dönemi içinde 1.212 hasta değerlendirilmiştir. A döneminde, hastalar plasebo veya başlangıç 80 mg adalimumab dozunu takiben, başlangıç dozundan bir hafta sonra başlanarak iki haftada bir 40 mg adalimumab almışlardır. 16 haftalık tedaviden sonra en az bir PASI 75 yanıtına ulaşan hastalar (PASI skorunda başlangıca göre en az

%75 düzelme olması) B Dönemine girmişler ve iki haftada bir açık etiketli olarak 40 mg adalimumab almışlardır. Hafta 33’de  $\geq$ PASI 75 yanıtını sürdüren ve A Döneminde orijinal olarak aktif terapiye randomize edilmiş olan hastalar, tekrar randomize edilerek C Döneminde 19 hafta boyunca, iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisi veya plasebo almışlardır. Tüm tedavi gruplarında ortalama başlangıç PASI skoru 18,9 idi ve başlangıçtaki Hekimin Global Değerlendirme (PGA) skoru “orta” (dahil edilen gönüllülerin %53’ü) ile “şiddetli” (%41) ile “çok şiddetli” (%6) arasında değişmiştir.

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

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

Psöriyazis Çalışması I ve II’de, birincil sonlanım noktası başlangıca kıyasla 16. haftada bir PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranı idi (bkz. Tablo 18 ve 19).

**Tablo 18: Ps Çalışması I (REVEAL) 16. Haftada Etkililik Sonuçları**

	<b>Plasebo</b> N = 398 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg ihb</b> N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: Temiz/minimal	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> PASI 75 yanıtı elde eden hastaların yüzdesi merkeze göre ayarlanmış oran olarak hesaplandı

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumaba karşı plasebo

**Tablo 19: Ps Çalışması II (CHAMPION) 16. Haftada Etkililik Sonuçları**

	<b>Plasebo</b> N = 53 n (%)	<b>MTX</b> N = 110 n (%)	<b>Adalimumab 40 mg ihb</b> N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: Temiz/minimal	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumaba karşı plasebo

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumaba karşı metotreksat

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumaba karşı plasebo

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumaba karşı metotreksat

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

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

Açık etiketli bir uzatma çalışmasında toplam 347 stabil yanıt veren hasta, tedaviyi durdurma ve tekrar tedavi değerlendirmesine adalimumab katılmıştır. Tedaviyi durdurma periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içinde geri dönmüş, medyan nüks (PGA “orta” veya daha kötüye düşüş) süresi yaklaşık 5 ay olmuştur. Bu hastaların hiçbirinde tedaviyi durdurma döneminde rebound etkisi görülmemiştir. Tekrar tedavi dönemine alınan hastaların toplam %76,5’inin (218/285), tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde 16 haftalık tekrar tedaviden sonra PGA yanıtı “temiz” veya “minimal” idi (tedaviyi durdurma döneminde nüks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1 [123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi durdurma döneminden önce gözlenenle benzer bir güvenilirlik profili kaydedilmiştir.

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

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

Psöriyazis çalışması IV kapsamında adalimumab ile plasebo, orta ila şiddetli tırnak psöriyazisi bulunan 217 yetişkin hastada etkililik ve güvenilirlik bakımından karşılaştırılmıştır. Hastalara 26 haftalık bir dönemde ilk doz olarak 80 mg, ardından iki haftada bir 40 mg (ilk dozdan bir hafta sonra başlanarak) adalimumab veya plasebo daha sonra ikinci bir 26 haftalık dönem süresince açık etiketli adalimumab tedavisi verilmiştir. Tırnak psöriyazisi değerlendirmeleri arasında Modifiye Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) yer almıştır (bkz. Tablo 20). Adalimumab farklı derecelerde deri tutulumu olan hastalarda (hastaların %60’ında

VYA  $\geq$ %10; hastaların %40'ında VYA  $<$ %10 ve  $\geq$ %5) tırnak psöriyazisi bakımından tedavi yararı sağlamıştır.

**Tablo 20: Ps IV Çalışmasında 16, 26 ve 52. Haftalardaki Etkililik Sonuçları**

Sonlanım Noktası	16. Hafta Plasebo-Kontrollü		26. Hafta Plasebo-Kontrollü		52. Hafta Açık-Etiketli
	Plasebo N = 108	adalimumab iki haftada bir 40 mg N=109	Plasebo N = 108	adalimumab iki haftada bir 40 mg N=109	adalimumab iki haftada bir 40 mg N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65
PGA-F temiz/minimal ve $\geq$ 2-derece iyileşme	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Toplam parmak tırnağında yüzdesel 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 adalimumab

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

Pediyatrik plak psöriyazis

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

Hastalara iki haftada bir adalimumab 0,8 mg/kg (en fazla 40 mg), iki haftada bir 0,4 mg/kg (en fazla 20 mg) veya haftalık metotreksat 0,1–0,4 mg/kg (en fazla 25 mg) verilmiştir. On altıncı haftada, iki haftada bir 0,4 mg/kg veya MTX için randomize edilenlere kıyasla adalimumab 0,8 mg/kg için randomize edilen daha fazla sayıda hastada pozitif etkililik yanıtları (örn. PASI 75) kaydedilmiştir.

**Tablo 21: Pediyatrik plak psöriyazis 16. hafta etkililik bulguları**

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

<sup>b</sup>P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg ve MTX karşılaştırması

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

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

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

### Erişkin Üveit

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

Tek bir biyolojik olmayan immünosüpresanın eşzamanlı stabil dozlarına izin verilmiştir.

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

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

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

### Klinik Yanıt

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar adalimumab ile tedavi uygulanan hastalarda plasebo alan hastalardakine kıyasla tedavi başarısızlığı riskinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ortaya koymuştur (bkz. Tablo 24). Her iki çalışma da adalimumab'ın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etki ortaya çıkardığını göstermiştir (bkz. Şekil 1).

**Tablo 24: UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavide Başarısızlık Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre**

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

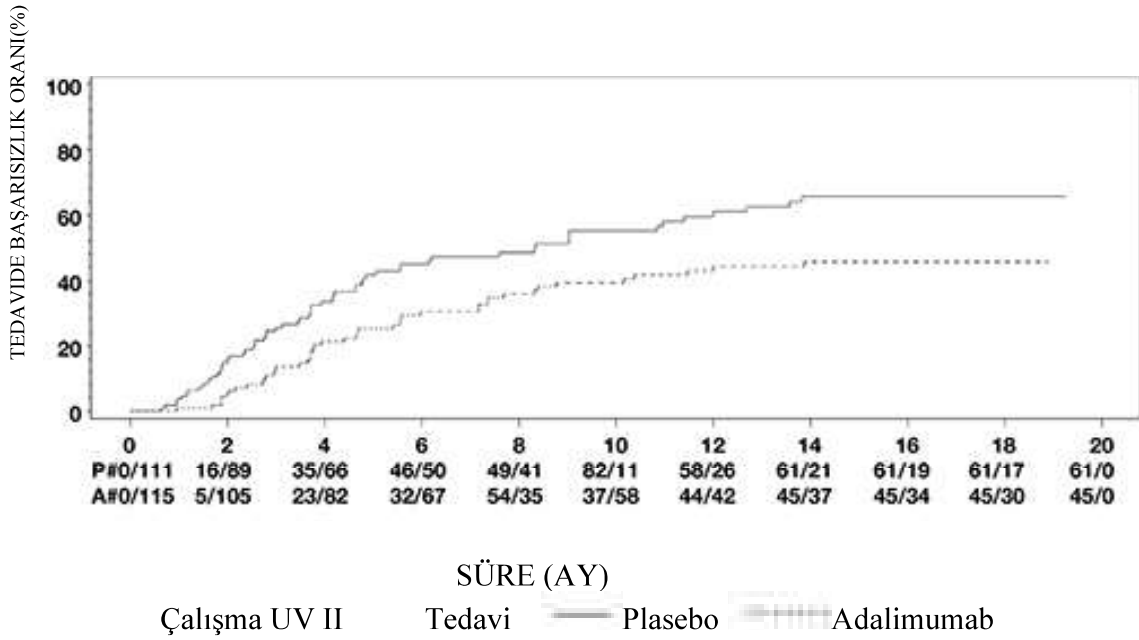
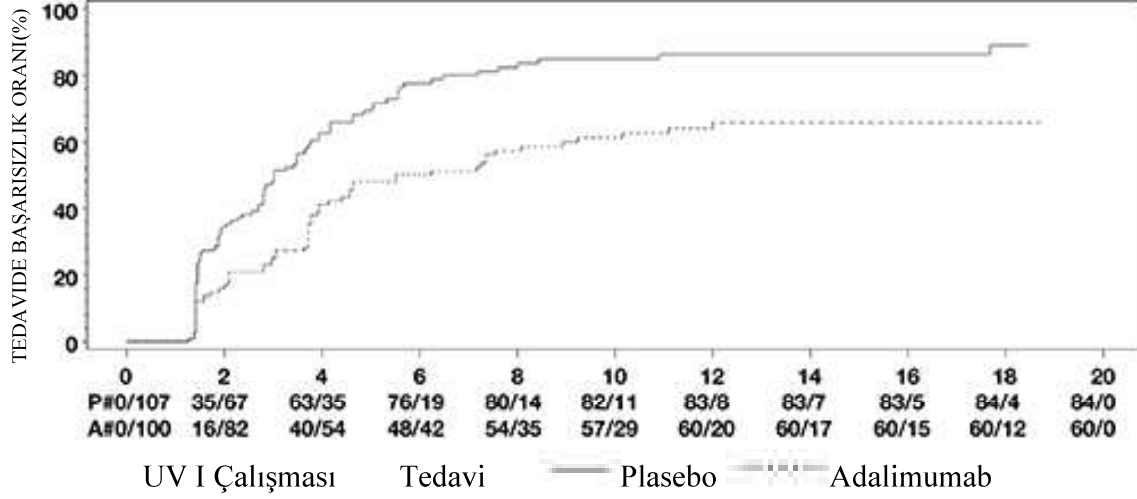
Not: 6. hafta veya sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. hafta veya sonrasında (UV II Çalışması) tedavide başarısızlık bir olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı dışındaki nedenlerden kaynaklanan tedaviyi bırakma olayları, bırakma zamanı verilerine dahil edilmemiştir.

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

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

<sup>c</sup> NE = hesaplanabilir değildir. Risk altındaki hastaların yarısından azında bir olay meydana gelmiştir.

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



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

UV I Çalışmasında tedavi başarısızlığı bileşenlerinin her birinde plasebo karşısında adalimumab lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. UV II Çalışmasında görme keskinliği

konusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir ve diğer tüm bileşenlerin sayısal açıdan adalimumab lehine olduğu görülmüştür.

UV I ve UV II çalışmalarının kontrolsüz uzun süreli uzatmasına dahil edilen 417 hastadan 46'sı uygun görülmemiştir (örn. katarakt ameliyatı veya vitrektomi nedeniyle diyabetik retinopatiye bağlı sekonder komplikasyonların gelişmesi) ve primer etkililik analizinden çıkarılmıştır. Kalan 371 hastadan, değerlendirilebilir olan 276 hasta 78 hafta boyunca açık etiketli adalimumab tedavisi almışlardır. Gözlemlenen veri yaklaşımına göre, eş zamanlı olarak günde  $\leq 7,5$  mg steroid alan 222 (% 80,4) hasta pasif (aktif inflamatuvar lezyon olmaması, AC hücre derecesi  $\leq 0,5+$ , VH derecesi  $\leq 0,5+$ ) kalmıştır ve 184 (% 66,7) hasta steroid almadan pasif kalmıştır. BCVA, 78. haftada gözlerin %88,4'ünde iyileşmiş veya korunmuştur (<5 harf bozulması). Hastalar arasında, 78. haftadan önce adalimumab tedavisini bırakanların %11'i advers olaylardan ve %5'i yetersiz yanıtta dolayı çalışmayı bırakmıştır.

#### Yaşam Kalitesi

Görmeyle ilişkili işlev konusunda hasta tarafından bildirilen sonuçlar her iki klinik çalışmada NEI VFQ-25 kullanılarak değerlendirilmiştir. Adalimumab, UV I Çalışmasında genel görme, oküler ağrı, yakın görme, mental sağlık ve toplam skor, UV II Çalışmasında ise genel görme ve mental sağlık olmak üzere, alt skorların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı ortalama farklarla sayısal açıdan üstünlük sergilemiştir. Görmeyle ilişkili etkilerin UV I Çalışmasında renk görme, UV II Çalışmasında ise renk görme, periferik görme ve yakın görme için sayısal açıdan adalimumab lehine olmadığı görülmüştür.

#### Pediyatrik Üveit

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

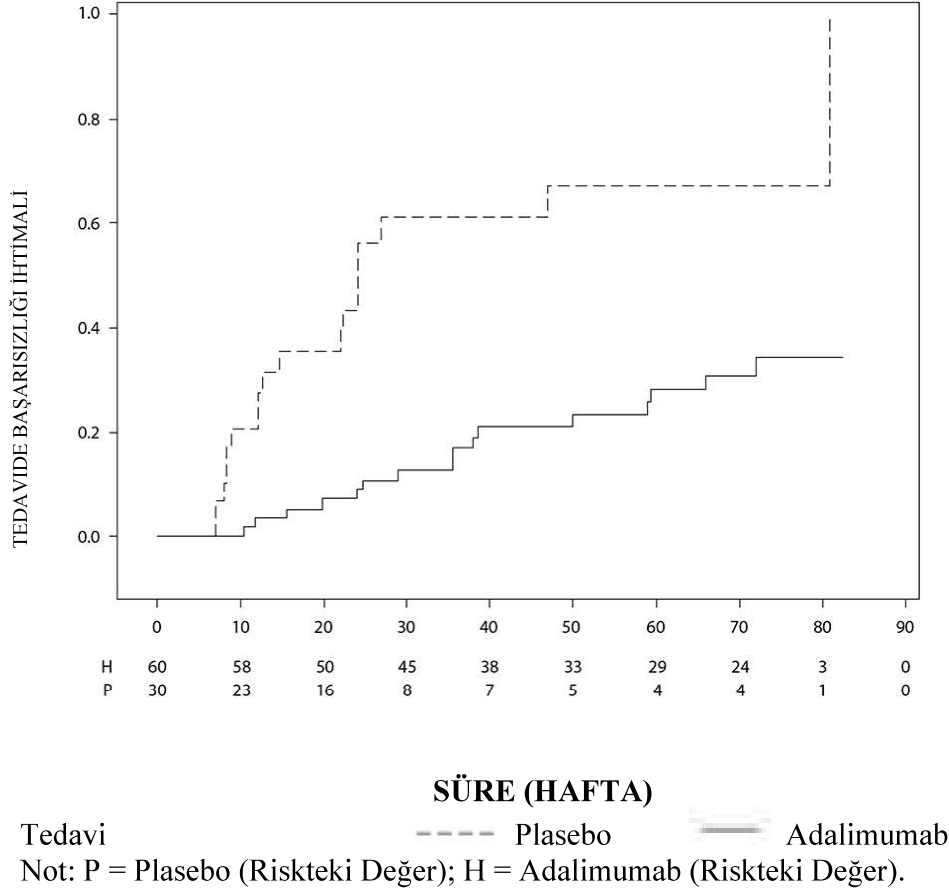
Primer sonlanım noktası "tedavi başarısızlığına kadar geçen süre" olarak belirlenmiştir. Tedavi başarısızlığını değerlendirmedeki kriterler; oküler inflamasyonda kötüleşme ya da uzun süre boyunca iyileşme olmaması, uzun süreli oküler komorbidite gelişimi ile birlikte kısmi iyileşme ya da oküler komorbiditelerde 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**



### İmmünojenisite

Anti-adalimumab antikorlarının oluşumu, adalimumabın klerensinde 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 %10,9 (5/46) olarak 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 antiadalimumab antikoru bakımından bir çok zaman noktasında test edilmiştir. Pivotal çalışmalarda, anti-adalimumab antikoru, adalimumab ile tedavi edilen hastaların %5,5'inde (58/1053) saptanmış, plasebo ile bu oran %0,5 (2/370) olmuştur. 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 antikoru saptanmıştır.

Psöriyazisli erişkin hastalarda anti-adalimumab antikoru, 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 antikoru 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 antikoru saptanmıştır.

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

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

### Pediyatrik popülasyon

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

### AMGEVİTA® ve adalimumab arasında karşılaştırmalı Romatoid Artrit (RA) çalışması

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

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

AMGEVİTA® genel güvenlilik profili, adalimumab profiline benzerdir.

### RA çalışmasında AMGEVİTA® immünojenisitesi

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

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

### AMGEVİTA® ve adalimumab arasında karşılaştırmalı Plak Psoriasis (Ps) çalışması

AMGEVİTA® etkililik ve güvenliliği orta ila şiddetli derecede plak psoriasis (Ps) olan ve sistemik tedavi veya fototerapi adayı olan  $\geq 18$  yaş 350 hastayı kapsayan randomize, aktif kontrollü, çift kör çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar çalışmaya girişte en az 6 ay stabil orta ila şiddetli derecede plak Ps, vücut yüzey alanı (BSA)  $\geq 10\%$  ve Psoriasis Bölgesi ve Şiddet Endeksi (PASI)  $\geq 12$  göstermiştir. Hastalar hafta 1/gün 1'de SK olarak uygulanan 80 mg başlangıç yüklemesi dozu olarak AMGEVİTA® veya adalimumab almış bunu takibe, yüklemesi dozundan bir hafta sonra başlayarak iki haftada bir SK olarak 40 mg uygulanmıştır. 16. haftada başlangıç düzeyine göre PASI yüzde iyileşme AMGEVİTA® ve adalimumab arasında klinik eşdeğerliği gösterecek şekilde önceden belirlenen eşdeğerlik sınırları içerisindeydi.

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

Adalimumabdan AMGEVİTA®'ya geçiş yapan hastaların genel güvenlilik profili çalışma boyunca adalimumabda kalan katılımcılara benzer olmuştur.

### Ps çalışmasında AMGEVİTA® immünojenisitesi

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

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel 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 ulaşılmaktadır. Adalimumab 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.

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

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

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

Yaşları 6 ila 17 aralığında olan entezitle ilişkili artrit hastalarına subkütan yoldan iki haftada bir 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimum 40 mg) uygulama sonrasında, ortalama çukur kararlı durum (24. haftada ölçülen değerler) serum adalimumab konsantrasyonları eşzamanlı metotreksat olmaksızın adalimumab için 8,8 ± 6,6 µg/mL ve eşzamanlı metotreksat ile birlikte adalimumab için 11,8 ± 4,3 µg/mL olmuştur.

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

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

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

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

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

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

Üveit hastalarında, 0. haftada 80 mg adalimumab yükleme dozu ve onu takiben 1. haftadan itibaren iki haftada bir 40 mg adalimumab yaklaşık 8 ila 10 mikrogram/mL'lik ortalama kararlı durum konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır.

Pediatrik üveit hastalarında adalimumab maruziyeti, diğer pediatrik hastalar üzerinden (pediatrik psöriyazis, juvenil idiyopatik artrit, pediatrik Crohn hastalığı ve entezit ilişkili artrit) popülasyon farmakokinetik modellemesi ve çapraz endikasyon farmakokinetiğine dayalı simülasyon kullanılarak hesaplanmıştır. 6 yaşından küçük çocuklarda yükleme dozu kullanımı ile

ilgili herhangi bir klinik maruziyet verisi bulunmamaktadır. Öngörülen maruziyet hesaplamaları, metotreksat yokluğunda yükleme dozunun başlangıçta sistemik maruziyeti arttırabileceğine işaret etmektedir.

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

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

#### Eliminasyon:

Ortalama terminal faz yarılanma ömrü yaklaşık iki hafta olarak saptanmıştır. 1.300'den fazla hastadan alınan veriler üzerinde yürütülen popülasyon farmakokinetik analizleri, adalimumab görünür klirensinin vücut ağırlığında artış ile arttığını açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarılama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klirensini minimal düzeyde etkiledikleri görülmüştür. Serum serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına [AAA] bağlı olmayan) konsantrasyonlarının, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir.

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

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

AMGEVİTA<sup>®</sup>, adalimumaba farmakokinetik olarak benzerdir.

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

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Glasiyal asetik asit  
Sukroz  
Polisorbat 80  
Sodyum hidroksit  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

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

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için kullanıma hazır enjektörü orijinal ambalajında saklayınız.

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

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

0,4 mL çözelti içeren kullanıma hazır enjektör (tip I cam), piston tıpası (bromobutil kauçuk) ve bir iğne koruyucu kapak (termoplastik elastomer) ile paslanmaz çelik bir iğne içerir.

Her kutu bir adet tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör içerir.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

### **6.6 Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası diğer özel önlemler**

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

AMGEVİTA®, aynı enjektör içerisinde başka bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

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

**8. RUHSAT NUMARASI**

2021/31

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 20.02.2021

Son yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ**