

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMGEVİTA® 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).

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 anti-tüberküloz 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 üretilen bir rekombinant insan monoklonal antikorudur. AMGEVİTA® bir biyobenzerdir.

#### **Yardımcı madde(ler):**

Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı (yeterli miktarda)

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak ve renksizden açık sarı renge dönük çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

## 4.1 Terapötik endikasyonlar

### Jüvenil idiyopatik artrit

#### Poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit

Bir veya daha fazla hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaca (DMARD) karşı yetersiz yanıt alınan 2-17 yaşları arasındaki çocuklar ve adölesanlarda AMGEVİTA<sup>®</sup>, metotreksat ile kombinasyon halinde, aktif poliartiküler jüvenil idiyopatik artrit tedavisi için endikedir. AMGEVİTA<sup>®</sup> metotreksata karşı intolerans durumunda veya metotreksat ile tedaviye devam edilmesinin uygun olmadığı durumlarda monoterapi olarak verilebilir (monoterapideki etkililik için bkz. Bölüm 5.1). Adalimumab, 2 yaş altındaki 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, entezit ile ilişkili artrit tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1)

#### Pediyatrik plak psöriyazis

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

#### Pediyatrik Crohn Hastalığı

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

#### Pediyatrik Üveit

AMGEVİTA<sup>®</sup>, 2 yaş ve üstü konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt vermiş olan veya tolere edemeyen ya da konvansiyonel tedavilerin uygun olmadığı pediyatrik hastalarda enfeksiyöz olmayan, kronik anterior üveit tedavisinde endikedir.

## 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

AMGEVİTA<sup>®</sup> tedavisi, AMGEVİTA<sup>®</sup>'nın endike olduğu hastalıkların tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. Oftalmologların AMGEVİTA<sup>®</sup> ile tedaviye başlamadan önce uygun bir uzmanla görüşmeleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Enjeksiyon tekniği konusunda eğitilen hastalar, doktor tarafından uygun bulunursa ve doktor takibi ile AMGEVİTA<sup>®</sup> enjeksiyonlarını kendileri yapabilirler.

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

#### Pediyatrik popülasyon:

#### Jüvenil idiyopatik artrit

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

Poliartiküler jüvenil idiyopatik artritli olan 2 yaş üzeri 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 Artritli Hastalar İçin AMGEVİTA® Dozu**

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

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

Bu endikasyonda 2 yaş altındaki çocuklarda AMGEVİTA®'nın ilgili bir kullanımı yoktur.

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

#### Entezit ile ilişkili artrit

Entezit ile ilişkili artritli olan 6 yaş ve üstü 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 Artritli Olan Hastalar İçin AMGEVİTA® Dozu**

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

Adalimumab ile entezit ile ilişkili artritli olan 6 yaş altındaki hastalarda çalışma yapılmamıştır.

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 Psöriyazisli 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 edilemeyen olgularda 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 adalimumabın güvenliliği ortalama 13 ay için değerlendirilmiştir.

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

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 haftada bire çıkarılması yarar sağlayabilir:

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

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

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

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

### Pediyatrik Üveit

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

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

**Tablo 5: Pediyatrik Üveit Hastaları İçin AMGEVİTA® Dozu**

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

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)

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

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

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

#### **Uygulama şekli:**

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

AMGEVİTA®, farklı yitilik ve formlarda da mevcuttur.

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

##### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

### İzlenebilirlik

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

### Enfeksiyonlar

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

AMGEVİTA® tedavisi, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar başlatılmamalıdır. Tüberküloza maruz kalan hastalarda ya da tüberküloz veya endemik mikoz (histoplazmoz, koksidiyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek bölgelere seyahat etmiş olan hastalarda, AMGEVİTA® tedavisi başlatılmadan önce tedavinin risk ve yararları değerlendirilmelidir (bkz. 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 immünosupresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğu 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 bağı olarak ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.

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

## **Tüberküloz**

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

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

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

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

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

Latent tüberküloz teşhis edildiğinde 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 anlamlı 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 düşünülmelidir.

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



Hastalar 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 bilgilendirilmelidir.

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

### **Nörolojik olaylar**

Adalimumab dahil TNF bloke edici ajanlar, nadir olgularda multipl skleroz ve optik nörit gibi santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklar ve Guillain-Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalıkların ortaya çıkması veya bu hastalıkların klinik semptomlarının alevlenmesi ve/veya radyografik bulguların ortaya çıkması ile ilişkili bulunmuştur. Hastalarına AMGEVİTA® tedavisi uygulayacak olan doktorlar, önceden var olan ya da yakın zamanda başlamış santral veya periferik sinir sistemi demiyelinizan hastalıkları bulunan hastalarda kullanma kararını dikkatle gözden geçirilmelidir. 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 adalimumab ile ilişkili ciddi alerjik reaksiyonlar “seyrek” olarak bildirilmiştir. Adalimumab ile ilişkili ciddi olmayan alerjik reaksiyonların sıklığı klinik çalışmalar esnasında ‘yaygın olmayan’ kategorisindedir. Adalimumab uygulamasından sonra, 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.

## **İmmünosupresyon**

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

## **Maligniteler ve lenfoproliferatif hastalıklar**

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

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

Adalimumab ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası dönemde seyrek olarak hepatosplenik T hücreli lenfoma teşhis edilmiştir. Nadir görülen bu T hücreli lenfoma türü, çok agresif bir seyre sahiptir ve genelde ölümcüldür. Adalimumab ile görülen bu hepatosplenik T hücreli lenfoma vakalarının bazıları, inflamatuvar bağırsak hastalığı için adalimumab ile eş zamanlı azatiyoprin veya 6-merkaptopürin kullanılan genç erişkinlerde görülmüştür. Azatiyoprin veya 6-merkaptopürin ile AMGEVİTA® kombinasyonunun neden olabileceği potansiyel risk dikkatlice düşünülmelidir. AMGEVİTA® ile tedavi edilen hastalarda, hepatosplenik T hücreli lenfoma gelişim riski göz ardı edilemez (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® tedavisine devam kararında 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, melanoma-dışı cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir. Adalimumab dahil TNF bloke edici ajanlar ile tedavi edilen hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Bir başka TNF bloke edici ajan olan infliksimabın kullanımının değerlendirildiği, orta ve ağır dereceli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda tespit amaçlı olarak gerçekleştirilen klinik bir çalışmada, kontrol grubu hastalar ile karşılaştırıldığında, infliksimab uygulanan hasta grubunda daha çok akciğer veya baş ve boyunda olmak üzere maligniteler bildirilmiştir. Bütün hastalarda yoğun sigara içme hikayesi vardır. Bu nedenle, KOA hastalarında ve yoğun sigara içilmesine bağlı malignite riski artmış olan hastalarda herhangi bir TNF bloke edici ajan kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

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

### **Hematolojik reaksiyonlar**

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

### **Aşılamalar**

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

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

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

### **Konjestif kalp yetmezliği**

Başka bir TNF bloke edici ajan ile yapılan bir klinik çalışmada konjestif kalp yetmezliğinde kötüleşme ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı mortalitede artış gözlemlenmiştir. Adalimumab tedavisi gören hastalarda da konjestif kalp yetmezliğinin ağırlaştığı olgular 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**

AMGEVİTA® ile tedavi, otoimmün antikorların oluşmasına yol açabilir. Uzun dönemli AMGEVİTA® 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 bloke edici ajan veya biyolojik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçların (bDMARD) birlikte uygulanması**

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

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

### **Cerrahi**

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 artroplasti uygulanan hastalara ilişkin güvenilirlik deneyimi kısıtlıdır.

### **İnce bağırsak obstrüksiyonu**

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

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

Yukarıda “aşılamlar” başlığına bakınız.

### **Sodyum içeriği**

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

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

Adalimumab, ya monoterapi olarak ve metotreksat ile kombine olarak romatoid artrit, poliartiküler juvenil idiyopatik artrit ve psöriyatik artrit hastalarında incelenmiştir. Adalimumab antikör oluşumu, metotreksat ile birlikte verildiğinde monoterapi şeklinde kullanımına kıyasla daha düşüktür. Adalimumabın metotreksat olmaksızın uygulanması, antikör oluşumunda artış, ayrıca adalimumabın klirensinde artma ve etkililiğinde azalma ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

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

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

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

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B

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

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

### **Gebelik dönemi**

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

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

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

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

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

## **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme Yeteneği/Fertilite**

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

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

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

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

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

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

### Pediyatrik popülasyon

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

### İstenmeyen etkiler

Aşağıda yer alan advers reaksiyonlar, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlere dayanmaktadır ve sistem-organ sınıfı ve sıklık derecesine göre aşağıda gösterilmektedir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ) ve bilinmiyor (mevcut veriler ile hesaplanamamaktadır). Her sıklık derecesi grubundaki istenmeyen olaylar, olayın şiddet düzeyinde azalma sırasına göre listelenmiştir. Aşağıdaki advers reaksiyon listesi, çeşitli endikasyonlar arasında en sık görülme frekansını göstermektedir. İlave bilgilerin Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8. içerisinde yer alması durumunda, sistem organ sınıfı sütununda yıldız (\*) işareti bulunmaktadır.



**Tablo 6: İstenmeyen Etkilerin Listesi**

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
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> Kaposi Sarkomu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları*	Çok yaygın	Lökopeni (nötropeni ve agranülositoz dahil), Anemi
	Yaygın	Lökositoz, Trombositopeni
	Yaygın olmayan	İdiyopatik trombositopenik purpura
	Seyrek	Pansitopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları *	Yaygın	Aşırı duyarlılık, Alerjiler (mevsimsel alerji dahil)

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Sıklık kategorisi</b>	<b>Advers reaksiyonlar</b>
	Yaygın olmayan	Sarkoidosis <sup>1)</sup> , Vaskülit
	Seyrek	Anafilaksi <sup>1)</sup>
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Yükselmiş lipid değerleri
	Yaygın	Hipokalemi, Yükselmiş ürik asit değerleri Anormal kan sodyum değerleri, Hipokalsemi, Hiperglisemi, Hipofosfatemi, Dehidratasyon
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Ruh hali değişikliği (depresyon dahil), Anksiyete, İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları**	Çok yaygın	Baş ağrısı
	Yaygın	Parestezi (hipoestezi dahil), Migren, Sinir kökü sıkışması
	Yaygın olmayan	Serebrovasküler olay <sup>1)</sup> (SVO), Tremor, Nöropati
	Seyrek	Multipl skleroz, Demiyelinizan hastalıklar (örn. optik nörit, Guillain-Barré sendromu) <sup>1)</sup>
Göz hastalıkları	Yaygın	Görme bozukluğu, Konjonktivit, Blefarit, Gözde şişme
	Yaygın olmayan	Diplopi
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Vertigo
	Yaygın olmayan	Sağırılık, Kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar*	Yaygın	Taşikardi
	Yaygın olmayan	Miyokard infarktüsü <sup>1)</sup> , Aritmi, Konjestif kalp yetmezliği
	Seyrek	Kardiyak arrest
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon, Ciltte kızarıklık, Hematom
	Yaygın olmayan	Vasküler arteriyel oklüzyon, Tromboflebit Aortik anevrizma

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
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 (reaktivasyonu) <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) (eksfoliyatif döküntü dahil),
	Yaygın	Psöriyazisin yeni oluşması veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil) <sup>1)</sup> Ürtiker, Morarma (purpura dahil), Dermatit (egzama dahil), Onikoklazis, Hiperhidrozis, Alopesi <sup>1)</sup> , Pirürit
	Yaygın olmayan	Gece terlemesi, Skar
	Seyrek	Eritema multiforme <sup>1)</sup> , Stevens-Johnson sendromu <sup>1)</sup> , Anjioödem <sup>1)</sup> , Kütanöz vaskulit <sup>1)</sup> , Likenoid cilt reaksiyonu <sup>1)</sup>
	Bilinmiyor	Dermatomiyoisit semptomlarının kötüleşmesi <sup>1)</sup>
Kas-iskelet	Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	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	İnflamasyon
Araştırmalar	Yaygın	Koagülasyon ve kanama bozuklukları (uzamış aktive kısmi tromboplastin süresi dahil), Pozitif oto antikor testi (çift sarmal DNA antikor dahil), Yükselmiş kan laktat dehidrojenaz düzeyleri
	Bilinmiyor	Kilo artışı <sup>2)</sup>
Yaralanma ve zehirlenme	Yaygın	Yara yerinde iyileşmede gecikme

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

\*\* Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir

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

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

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

### Üveit:

Adalimumab ile iki haftada bir tedavi uygulanan üveit hastalarının güvenlik profili adalimumabın bilinen güvenlik profiliyle tutarlılık göstermiştir.

## Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

### *Enjeksiyon yeri reaksiyonları*

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

### *Enfeksiyonlar*

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

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

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

### *Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar*

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

Orta ila şiddetli derecede aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik olarak AS kanıtı olmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, hidradenitis suppurativa ve üveiti olan erişkin hastalarda yürütülen en az 12 haftalık pivotal çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında lenfoma ve melanoma-dışı cilt kanseri dışındaki maligniteler, tedavisindeki 5291 hastada 1000 hasta yılı başına 6,8 (4,4; 10,5) oranında (%95 GA) iken; buna karşın 3444 kontrol hastasında 1000 hasta yılı başına 6,3 (3,4; 11,8) oranında

gözlemlenmiştir (medyan tedavi süresi için 4 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 3,8 ay olmuştur). Melanoma-dışı cilt kanserlerinin oranı (%95 GA), tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 8,8 (6; 13), kontrol hastalarında ise 1000 hasta yılı başına 3,2 (1,3; 7,6) olmuştur. Bu cilt kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomlar, tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 2,7 (1,4; 5,4), kontrol hastalarında 1000 hasta yılı başına 0,6 (0,1; 4,5) oranında olmuştur. Lenfomaların oranı (%95 GA), tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 0,7 (0,2; 2,7), kontrol hastalarında da 1000 hasta yılı başına 0,6 (0,1; 4,5) olmuştur.

6427 hastayı kapsayan, medyan süresi yaklaşık 3,3 yıl olan ve 26,439 hasta yılından fazla tedavi süresini temsil eden klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve halen sürmekte olan ve tamamlanmış açık etiketli çalışmalarda lenfoma ve melanoma-dışı cilt kanserleri harici gözlemlenen malignite oranı 1000 hasta yılı başına yaklaşık 8,5'dir. Melanoma dışı cilt kanserlerinin gözlemlenen oranı, 1.000 hasta yılı başına yaklaşık 9,6'dır ve lenfoma için gözlemlenen oranı 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1,3'tür.

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

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

#### *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 ve psöriyatik artrit çalışmalarında adalimumab ile tedavi edilen 3441 hastadan 2'sinde yeni başlayan lupusa benzer sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlemlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya santral sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

#### *Hepatobiliyer olaylar*

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

Adalimumabın kontrollü Faz 3 çalışmalarında 4 ila 17 yaş arasındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artritli olan hastalar ve 6 ila 17 yaş arasındaki entezit ile ilişkili artritli olan hastalarda,  $\geq 3 \times \text{NÜS}$  ALT yükselmeleri, adalimumab ile tedavi edilen hastalarda %6,1 ve tedavisi alan hastalar %1,3 olmuştur. ALT yükselmelerinin çoğu eş zamanlı metotreksat kullanımında

görülmüştür. Adalimumabın poliartiküler juvenil idiyopatik artriti olan 2 ila 4 yaş arasındaki hastalardaki Faz 3 çalışmasında  $\geq 3 \times \text{NÜS}$  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  $\geq 3 \times \text{NÜS}$  olmakla birlikte, kontrol grubunda da bu oran %0,9 olmuştur.

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

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  $\geq 3 \times \text{NÜS}$  olmakla birlikte, kontrol tedavisi grubunda bu oran %1,8 olmuştur.

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-merkaptopurin ile eş zamanlı tedavi

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

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

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

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

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

ATC kodu: L04AB04

AMGEVİTA® biyobenzer bir tıbbi üründür.

#### Etki mekanizması

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

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

#### Farmakodinamik etkiler

Romatoid artrit hastalarında adalimumab tedavisinden sonra inflamasyonun akut faz reaktanlarında (C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)) ve serum sitokinlerinin (IL-6) düzeylerinde başlangıç değerlerine kıyasla hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Adalimumab uygulamasından sonra, kırık hasarından sorumlu olan ve dokunun yeniden yapılanması sürecine yol açan matriks metalloproteinazların (MMP-1 ve MMP-3) düzeyleri de 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 hastalarında, adalimumab tedavisinden sonra CRP düzeylerinde de hızlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Crohn hastalarında, TNF alfa ekspresyonundaki anlamlı azalma da dahil olmak üzere, kolondaki inflamasyon göstergelerini ekspresyon eden hücre sayısında düşüş olduğu gözlemlenmiştir. İntestinal mukozada yapılan endoskopik çalışmalarda, adalimumab ile tedavi edilen hastalarda mukoza iyileşmesine ilişkin kanıtlar olduğu gösterilmiştir.



## Klinik etkililik ve güvenlilik

### *Romatoid artritli olan erişkinler*

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

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

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

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

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

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

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

#### ACR yanıtı

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

**Tablo 7: Plasebo Kontrollü Çalışmalardaki ACR Yanıtları (Hasta Yüzdesi)**

Yanıt	RA I Çalışması <sup>a*</sup>		RA II Çalışması <sup>a*</sup>		RA III Çalışması <sup>a*</sup>	
	Plasebo/ 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	%29,5	%63,3
12. ay	GD	GD	GD	GD	%24	%58,9
ACR 50						
6. ay	%6,7	%52,4	%8,2	%22,1	%9,5	%39,1
12. ay	GD	GD	GD	GD	%9,5	%41,5
ACR 70						
6. ay	%3,3	%23,8	%1,8	%12,4	%2,5	%20,8
12. ay	GD	GD	GD	GD	%4,5	%23,2

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

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

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*p< 0,01, plaseboya karşı Adalimumab GD= Geçerli değil

RA I-IV numaralı çalışmalarında ACR yanıtı kriterlerinin bütün bireysel bileşenleri (duyarlı ve şiş eklemlerin sayısı, doktor ve hasta tarafından yapılan hastalık aktivitesi ve ağrı değerlendirmeleri, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) skorları ve CRP (mg/dL) değerleri), 24. veya 26. haftalarda plaseboya göre düzelmeye göstermiştir. RA III çalışmasında bu düzelmeler 52 hafta boyunca sürdürülmüştür.

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

(%79) ACR 20 yanıtları, 56 hastada (%69,1) ACR 50 yanıtları ve 43 hastada (%53,1), ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

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

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

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

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

Yanıt	MTX n=257	adalimumab n=274	adalimumab /MTX n=268	p değeri <sup>a</sup>	p değeri <sup>b</sup>	p değeri <sup>c</sup>
ACR 20						
52. Hafta	%62,6	%54,4	%72,8	0,013	<0,001	0,043
104. Hafta	%56	%49,3	%69,4	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
52. Hafta	%45,9	%41,2	%61,6	<0,001	<0,001	0,317
104. Hafta	%42,8	%36,9	%59	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
52. Hafta	%27,2	%25,9	%45,5	<0,001	<0,001	0,656
104. Hafta	%28,4	%28,1	%46,6	<0,001	<0,001	0,864
a. p değeri metotreksat monoterapisi ve Adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.						
b. p değeri adalimumab monoterapisi ve Adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.						
c. p değeri adalimumab monoterapisi ve metotreksat monoterapisi arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan çiftli kıyaslamadan elde edilmiştir.						

RA V çalışması için yapılan açık etiketli uzatma çalışmasında, 10 yıla varan bir süre boyunca takip edildiğinde ACR yanıt oranları korunmuştur. İki haftada bir adalimumab 40 mg grubuna randomize edilmiş olan 542 hastanın 170'i, iki haftada bir adalimumab 40 mg tedavisine 10 yıl boyunca devam etmiştir. Bunlar arasında yer alan 154 hastada (%90,6) ACR 20, 127 hastada (%74,7) ACR 50 ve 102 hastada (%60) ACR 70 yanıtları elde edilmiştir.

52. haftada adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisi gören hastaların %42,9'unda klinik remisyon (DAS28 (CRP) < 2,6) sağlanırken, bu oran metotreksat monoterapisi alan hastalarda %20,6 ve dalimumab monoterapisi alan hastalarda %23,4 olmuştur. Adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisi, yakın dönemde tanı konulmuş orta ila şiddetli derecede romatoid artrit

olan hastalarda düşük hastalık durumunun sağlanmasında metotreksat ve adalimumab monoterapilerinden klinik ve istatistik olarak daha üstündür (sırasıyla  $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ). İki monoterapi kolundaki yanıtlar benzerdir ( $p=0,447$ ). Açık etiketli uzatma çalışmasına katılan ve ilk olarak adalimumab monoterapisi ya da Adalimumab/metotreksat kombinasyon tedavisi grubuna randomize edilmiş olan 342 hastanın 171'i 10 yıllık adalimumab tedavisini tamamlamıştır. Bunlar arasında yer alan 109 hastanın (%63,7) 10 yıl sonunda remisyonda olduğu bildirilmiştir.

### Radyografik Yanıt

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

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

**Tablo 9: RA III Çalışmasında 12 Ay Boyunca Görülen Radyografik Ortalama Değişimler**

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

<sup>a</sup> Metotreksat

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

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

<sup>d</sup> Eklem Aralığında Daralma

GA: Güven Aralığı

RA V çalışmasında, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş olup modifiye Total Sharp Skoru değişim şeklinde ifade edilmiştir (bkz. Tablo 10).

**Tablo 10: RA V Çalışmasında 52. Haftada Radyografik Ortalama Değişimler**

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

<sup>a</sup> p değeri, metotreksat monoterapisi ve 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 ikili kıyaslamadan elde edilmiştir.

GA: Güven Aralığı

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

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

#### Yaşam Kalitesi ve Fiziksel Fonksiyon

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

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

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

### *Erişkin plak psöriyazis*

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

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

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

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

Psöriyazis I ve II çalışmasında, primer sonlanım noktası başlangıca göre 16. haftada PASI 75 yanıtına ulaşan hastaların oranıdır (Tablo 11 ve 12).

**Tablo 11: Ps I Çalışması (REVEAL) - 16. Haftada Etkililik Sonuçları**

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

**Tablo 12: Ps II Çalışması (CHAMPION) - 16. Haftadaki Etkililik Sonuçları**

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

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

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

Toplam 347 stabil yanıt veren hasta, açık etiketli bir uzatma çalışmasında tedaviyi kesme ve yeniden tedaviye başlama yönünden değerlendirmeye katılmıştır. Tedaviyi kesme periyodunda, psöriyazis semptomları zaman içerisinde geri dönmüş, medyan nüks (PGA “orta” veya daha kötü seviyesine düşüş) süresi yaklaşık 5 ay olmuştur. Bu hastaların hiçbirinde tedaviyi durdurma döneminde rebound etkisi görülmemiştir. Yeniden tedavi periyoduna alınan hastaların toplam %76,5’inin (218/285), tedaviyi kesme döneminde nüks yaşayıp yaşamadıklarından bağımsız şekilde, 16 haftalık yeniden tedaviden sonra PGA yanıtı “temiz” veya “minimal” olmuştur (tedaviyi kesme döneminde nüks yaşayan ve yaşamayan hastalarda sırasıyla %69,1 [123/178] ve %88,8 [95/107]). Tekrar tedavi döneminde, tedaviyi kesme döneminden öncesine benzer bir güvenilirlik profili gözlemlenmiştir.

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

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

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

Psöriyazis IV çalışmasında, orta ila şiddetli tırnak psöriyazisi hastalığı olan 217 erişkin hastada adalimumabın plaseboya karşı etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Hastalar, ya 80 mg adalimumab başlangıç dozunun ardından iki haftada bir 40 mg adalimumab (başlangıç dozundan bir hafta sonra başlayarak) ya da 26 hafta boyunca plasebo ve bunu takiben ilave 26 hafta boyunca açık etiketli adalimumab tedavisi almıştır. Tırnak psöriyazisi hastalığına ilişkin değerlendirmeler arasında Modifiye Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (mNAPSI), Hekimin Tırnak Psöriyazisine İlişkin Genel Değerlendirmesi (PGA-F) ve Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) yer almaktadır (bkz. Tablo 13). Adalimumab, deri tutulumu derecesi farklı olan (VYA  $\geq$  %10 [hastaların %60’ı] ve VYA  $<$  %10 ve  $\geq$  %5 [hastaların %40’ı]) tırnak psöriyazisli hastalarda tedavi yararı göstermiştir.



**Tablo 13. Psöriyazis 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
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65
PGA-F temiz/minimal ve ≥ 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.

#### *Erişkin Crohn Hastalığı*

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

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

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

CD I ve CD II çalışmasındaki remisyon indüksiyonu ve yanıt oranları Tablo 14’te sunulmaktadır.

**Tablo 14. Klinik Remisyon ve Klinik Yanıt İndüksiyonu (Hastaların Yüzdesi)**

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

Bütün p-değerleri Adalimumab ve plasebonun ikili karşılaştırmalarıdır

\* p< 0,001

\*\* p< 0,01

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

CD III çalışmasında, 4. haftada hastaların %58’i (499/854) klinik yanıt vermiş ve primer analizde değerlendirilmiştir. 4. haftadaki klinik yanıt alınanların %48’i, daha önce başka TNF bloke edici ajan kullanmış olan hastalardır. Remisyonun idamesi ve yanıt oranları Tablo 15’te sunulmuştur. Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF bloke edici ajan uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

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

**Tablo 15. Klinik Remisyon ve Yanıtın Sürdürülmesi (Hasta Yüzdesi)**

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

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

\*\* p< 0,02 Adalimumab ve plasebo arasındaki tüm karşılaştırma oranları için  
a Başlangıçta kortikosteroid kullananlar

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

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

### Yaşam kalitesi

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

### Erişkin üveit

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

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

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

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

Klinik yanıt

Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar adalimumab ile tedavi uygulanan hastalarda plasebo alan hastalardakine kıyasla tedavi başarısızlığı riskinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma ortaya koymuştur (bkz. Tablo 16). Her iki çalışmada, adalimumabın plaseboya kıyasla tedavi başarısızlığı oranında erken ve uzun süreli bir etkisi olduğunu göstermiştir. (bkz. Şekil 1).

**Tablo 16. UV I ve UV II Çalışmalarında Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süre**

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

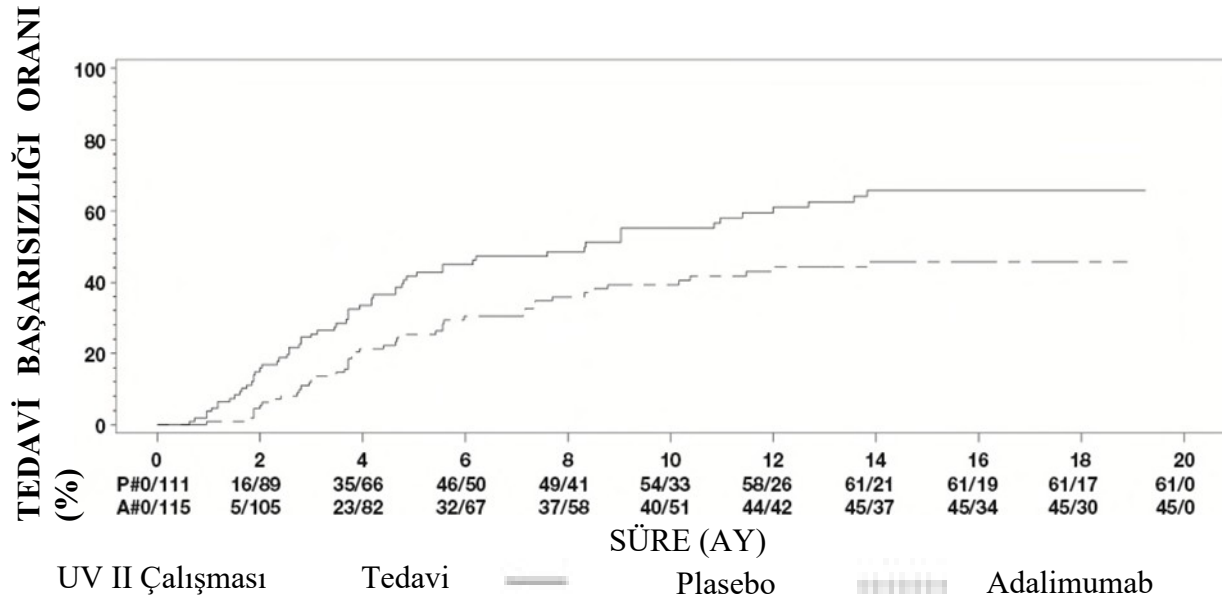
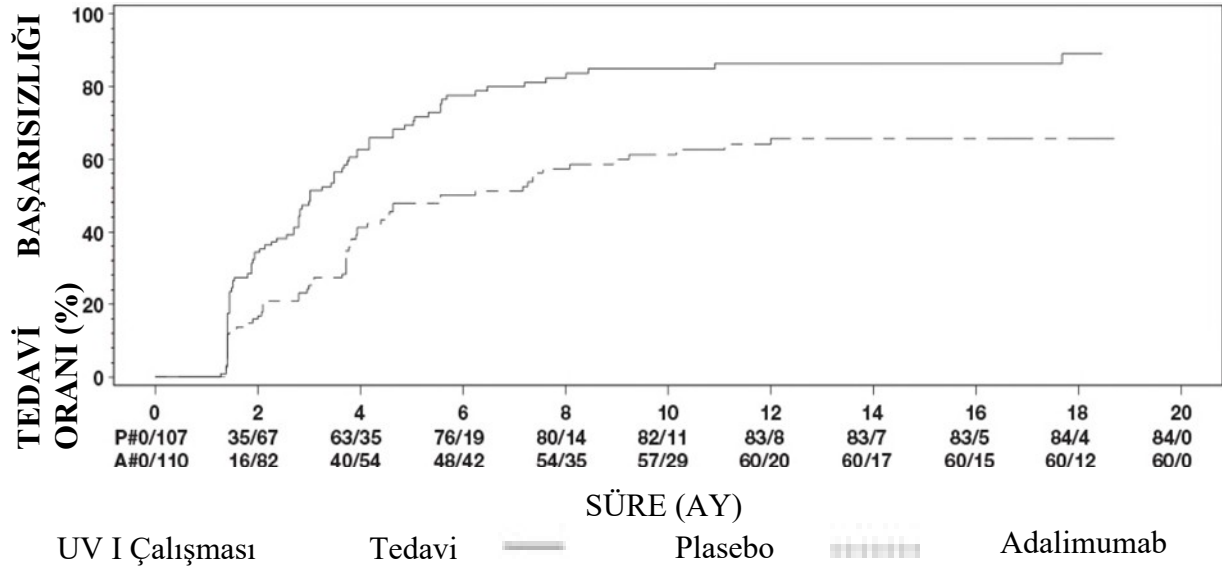
Not: 6. hafta veya sonrasında (UV I çalışması) ya da 2. hafta veya sonrasında (UV II çalışması) tedavide başarısızlık, olay olarak sayılmıştır. Tedavi başarısızlığı dışındaki nedenlerden kaynaklanan tedaviyi bırakmalar, bırakma zamanı sırasında dahil edilmemiştir.

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

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

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

**Şekil 1: 6. Hafta veya Sonrasında (UV I Çalışması) ya da 2. Hafta veya sonrasında (UV II Çalışması) Tedavi Başarısızlığına Kadar Geçen Süreyi Özetleyen Kaplan-Meier Eğrileri**



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

UV I çalışmasında tedavi başarısızlığı bileşenlerinin her birinde plasebo karşısında adalimumab lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlemlenmiştir. UV II çalışmasında görüş keskinliği konusunda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilirken, diğer tüm bileşenlerin numerik olarak adalimumab lehine olduğu görülmüştür.

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

### Yaşam kalitesi

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

### İmmünojenisite

Anti-adalimumab antikörlerinin oluşumu, adalimumabın klirensinde artış ve etkililiğinde ise azalma ile ilişkilidir. Anti-adalimumab antikörleri 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 antikörleri 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 antikörleri belirlenmiş ve bir hasta eş zamanlı metotreksat almıştır.

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

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

verilmeyen hastalarda insidans %12,4 iken, adalimumabın metotreksata ilave olarak verildiği hastalarda %0,6 olmuştur.

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

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

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

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

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

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

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

### Pediyatrik popülasyon

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

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

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

#### **pJIA-I**

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

Hastaların yaş ve OL LI fazında aldıkları minimum, medyan ve maksimum dozlara göre dağılımı Tablo 17’de sunulmaktadır.

**Tablo 17: Hastaların yaşlarına ve OL LI fazında aldıkları adalimumab dozuna göre dağılımı**

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

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

**Tablo 18: JIA Çalışmasındaki Ped ACR 30 Yanıtları**

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

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

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

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

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

Tüm yanıtların genel olarak iyi olduğu, tek başına adalimumab tedavisine kıyasla adalimumab ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda daha az sayıda antikor geliştiği saptanmıştır. Bu sonuçlara bakarak, adalimumabın, metotreksat ile kombinasyon halinde



kullanılması ve metotreksat kullanımının uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

## pJIA II

Adalimumabın güvenlilik ve etkililiği, orta ila şiddetli derecede aktif poliartiküler JIA olan 32 çocukta (2 ila 4 yaş ya da 4 yaş üzeri ve vücut ağırlığı < 15 kg) gerçekleştirilen açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalara en az 24 hafta boyunca subkütan enjeksiyon yoluyla tek doz olarak iki haftada bir maksimum 20 mg'a kadar olmak üzere 24 mg/m<sup>2</sup> Vücut Yüzey Alanı (VYA) dozunda adalimumab uygulanmıştır. Çalışma sırasında hastaların çoğu eş zamanlı MTX kullanmış, daha az sayıda ise kortikosteroid ya da NSAİİ kullanımı bildirilmiştir.

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

### Entezit ile ilişkili artrit

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

### Pediatrik plak psöriyazis

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

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

**Tablo 19. 16. Haftada Pediyatrik Plak Psöriyazis Etkililik Sonuçları**

	MTX <sup>a</sup> N=37	İki haftada bir 0,8mg/kg Adalimumab 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, MTX'e karşı Adalimumab 0,8 mg/kg <sup>c</sup> P=0,083, MTX'e karşı Adalimumab 0,8 mg/kg		

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

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

### *Pediyatrik Crohn hastalığı*

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

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

Hastalar 4. haftada, Tablo 20'de gösterildiği gibi, o andaki vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında düşük doz ya da standart doz idame rejimlerine randomize edilmiştir.

**Tablo 20. İdame Rejimi**

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

Etkililik sonuçları

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

Klinik remisyon ve klinik yanıt (PCDAI skorunun başlangıca göre en az 15 puan düşmesi olarak tanımlanmıştır) oranları Tablo 21’de sunulmuştur. Kortikosteroidler ya da immünomodülatörlerin tedavi kesilme oranları, Tablo 22’de sunulmaktadır.

**Tablo 21. Pediyatrik CD Çalışması PCDAI Klinik Remisyon ve Yanıt**

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

\* Standart dozun p değerine karşı düşük dozun p değeri karşılaştırması

**Tablo 22. Pediyatrik CD Çalışması Kortikosteroidlerin ve İmmünomodülatörlerin Kesilmesi ve Fistula Remisyonu**

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

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

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

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

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

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

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

#### *Pediyatrik üveit*

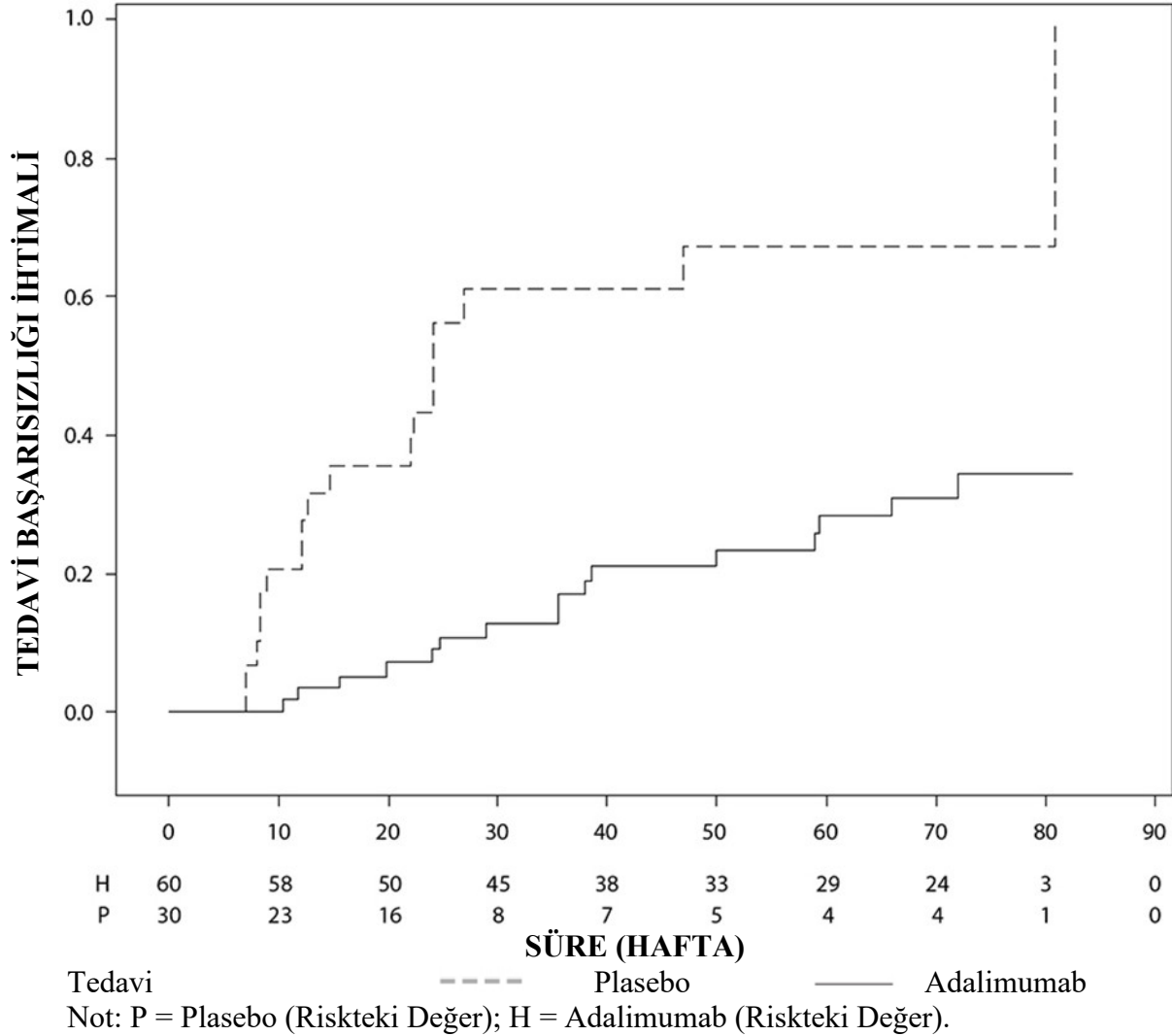
Adalimumabın güvenliliği ve etkililiği, en az 12 hafta süren metotreksat tedavisine dirençli aktif JIA ile ilişkili enfeksiyöz olmayan anterior üveiti olan 2 ila 18 yaş arasındaki 90 pediyatrik hastanın dahil edildiği randomize çift-kör, kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar başlangıç 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**



### 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 ile şiddetli aktif romatoid artrit ve metotreksata yetersiz yanıt 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 Psoriyaz (Ps) çalışması

AMGEVİTA® etkililik ve güvenliliği orta ila şiddetli derecede plak psoriyaz (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 Psoriyaz Bölgesi ve Şiddet Endeksi (PASI)  $\geq 12$  göstermiştir. Hastalar hafta 1/gün 1'de SK olarak uygulanan 80 mg başlangıç yüklenme dozu olarak AMGEVİTA® veya adalimumab almış bunu takibe, yüklenme 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 içerisinde.

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® antikorumları için test edilmiştir. Çalışma süresi boyunca bağlayıcı antikorumlar 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 antikorumlar 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 güvenilirlik ve immünojenisite profilleri çalışma sonuna kadar (52. hafta) adalimumaba devam edenler ile karşılaştırılabilir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

#### Emilim:

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

24 mg/m<sup>2</sup> dozda adalimumab uygulanan 2 ila 4 yaş arasında veya 4 yaşın üzerinde olup, vücut ağırlığı <15 kg olan JIA hastalarında, ortalama kararlı durum serum adalimumab çukur konsantrasyonları, eş zamanlı metotreksat olmadan adalimumab kullanımında 6 ± 6,1 mikrogram/mL (%101 CV) ve eş zamanlı metotreksat kullanımında 7,9 ± 5,6 mikrogram/mL (%71,2 CV) olarak saptanmıştır.

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

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

Orta ila şiddetli derecede CD olan pediyatrik hastalarda, 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. 4. haftada hastalar, vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında standart doz (iki haftada bir 40/20 mg) ya da düşük doz (iki haftada bir 20/10 mg) idame tedavisi gruplarına randomize edilmiştir. 4. haftada ulaşılan ortalama ( $\pm$ SD) serum adalimumab çukur konsantrasyonları,  $\geq 40$  kg olan hastalar için (160/80 mg)  $15,7 \pm 6,6$  mikrogram/mL ve  $<40$  kg olan hastalar için (80/40 mg)  $10,6 \pm 6,1$  mikrogram/mL olarak belirlenmiştir.

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

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

#### Dağılım:

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

#### Pediyatrik popülasyonda maruziyet-yanıt ilişkisi:

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

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



### Erişkinler:

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

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

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

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

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

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

### Biyotransformasyon:

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

### Eliminasyon:

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Karaciğer/böbrek yetmezliği

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

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

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

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Glasiyal asetik asit  
Sukroz  
Polisorbat 80  
Sodyum hidroksit (pH ayarlamak için)  
Enjeksiyonluk su

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka 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 kutusunda saklayınız.

Kullanıma hazır enjektör maksimum 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda 14 günlük bir süreye kadar saklanabilir. Kullanıma hazır enjektör ışıktan korunmalı ve 14 günlük süre içerisinde kullanılmazsa mutlaka imha edilmelidir.

### **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 üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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