

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMIRA 40 mg/ 0.8 ml SC Enjeksiyon İçin Kullanıma Hazır Çözelti İçeren Flakon Steril

UYARI

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

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

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tek 0.8 ml tek dozluk flakon, 40 mg adalimumab içerir.

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

Yardımcı maddeler:

| | |
|---------------------------------------|--------------|
| Sodyum sitrat | 0,244 mg |
| Disodyum fosfat dihidrat | 1,224 mg |
| Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat | 0,688 mg |
| Sodyum klorür | 4,932 mg |
| Sodyum hidroksit (ph ayarlaması için) | 0,02-0,04 mg |
| Mannitol | 9,6 mg |

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Berrak renkte subkutan enjeksiyon için çözelti.

3.1 Terapötik endikasyonlar

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit

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

Pediyatrik Crohn Hastalığı

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

3.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HUMIRA tedavisi poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tanı ve tedavisinde deneyimli uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve gözlenmelidir. HUMIRA ile tedavi olan hastalara özel bir uyarı kartı verilir.

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

Pediyatrik Popülasyon

Poliartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit – 2-12 Yaş

Poliartiküler juvenil idiyopatik aritri olan 2-4 yaşındakiler için 24 mg/m² vücut yüzey alanına denk gelecek şekilde maksimum tek doz 20 mg adalimumab, 4-12 yaşındaki hastalar için maksimum tek doz 40 mg adalimumab olmak üzere subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanmaktadır.

Enjeksiyon hacmi, hastanın boyu ve kilosuna dayanarak seçilir (Tablo 1).

Tablo 1. Poliartiküler Juvenil İdiyopatik Artrit İçin Çocukların Boyuna ve Kilosuna Göre Mililitre (ml) Cinsinden HUMIRA Dozu

| Boy (cm) | Toplam Vücut Ağırlığı (kg) | | | | | | | | | | | | |
|----------|----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
| 80 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | |
| 90 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | |
| 100 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | | | | | |
| 110 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | | |
| 120 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| 130 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 140 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* |

| | | | | | | | | | | | | |
|------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| 150 | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* |
| 160 | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 170 | | | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 180 | | | | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |

* Maksimum tek doz 40 mg'dır (0.8 ml)

Poliartiküler Jüvenil İdiyopatik Artrit – 13-17 Yaş

13-17 yaşındaki adölesanlar için, vücut yüzey alanına bağlı olmaksızın, iki haftada bir 40 mg doz uygulanır.

Hastaların 40 mg'lık dozun uygulaması için 40 mg'lık kalem ve 40 mg'lık kullanıma hazır enjektör de mevcuttur.

Eldeki veriler, klinik yanıtın genellikle 12 haftalık tedavi içinde sağlandığını göstermektedir.

Bu zaman diliminde yanıt vermeyen bir hastada tedaviye devam edilmesi dikkatli bir şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

Bu endikasyonda 2 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA kullanımını uygun değildir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

Pediyatrik Crohn hastalığı olguları – vücut ağırlığı < 40 kg olan hastalar:

Şiddetli Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalar için önerilen HUMIRA indüksiyon doz rejimi 0. Haftada 40 mg ve ardından 2. Haftada 20 mg'dır. Tedaviye daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, daha yüksek indüksiyon dozu kullanımıyla advers olay riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli davranılarak, 0. haftada 80 mg (bir gün içinde iki enjeksiyon olarak uygulanabilir) ve 2. haftada 40 mg'lık doz şeklinde kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra önerilen doz, iki hafta da bir subkütan yolla uygulanan 20 mg'dır. Tedaviye yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, HUMIRA doz sıklığının haftada bir kez 20 mg'a çıkarılması yarar sağlayabilir.

Pediyatrik Crohn hastalığı olguları – vücut ağırlığı ≥ 40 kg olan hastalar:

Şiddetli Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalar için önerilen HUMIRA indüksiyon doz rejimi 0. Haftada 80 mg ve ardından 2. haftada 40 mg'dır. Daha hızlı bir yanıt gerekli görüldüğünde, daha yüksek indüksiyon dozu kullanımıyla advers olay riskinin daha yüksek olabileceği konusunda dikkatli davranılarak, 0. haftada 160 mg (bir gün içinde dört enjeksiyon olarak ya da ardışık iki gün içinde günde iki enjeksiyon olarak) ve 2. haftada 80 mg'lık doz şeklinde kullanılabilir.

İndüksiyon tedavisinden sonra önerilen doz, iki hafta da bir subkütan yolla uygulanan 40 mg'dır. Tedaviye yetersiz yanıt veren bazı hastalarda, HUMIRA doz sıklığının haftada bir kez 40 mg'a çıkarılması yarar sağlayabilir.

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

Hastaların 40 mg'lık dozun uygulaması için 40 mg'lık kalem ve 40 mg'lık kullanıma hazır enjektör de mevcuttur.

Bu endikasyonda 6 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA kullanımını uygun değildir.

Uygulama şekli:

HUMIRA subkütan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Tam kullanma talimatları, ambalajın içindeki kullanma talimatında sunulmaktadır

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

HUMIRA bu hasta popülasyonlarında araştırılmamıştır. Herhangi bir doz önerisi yapılamaz.

Pediyatrik popülasyon:

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit tedavisinde 2 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA kullanımını uygun değildir.

Pediyatrik Crohn hastalığı tedavisinde 6 yaşından küçük çocuklarda HUMIRA kullanımını uygun değildir.

3.3 Kontrendikasyonlar

HUMIRA aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

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

3.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Enfeksiyonlar

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

HUMIRA tedavisi, kronik veya lokalize enfeksiyonlar dahil aktif enfeksiyonları olan hastalarda, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar başlatılmamalıdır.

HUMIRA tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon gelişen hastalar yakından izlenmelidir ve tam bir tanısal değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Bir hastada yeni bir ciddi enfeksiyon veya sepsis geliştiğinde HUMIRA uygulaması kesilmelidir ve enfeksiyon kontrol altına alınan dek uygun

antimikrobiyal veya antifungal tedavi başlatılmalıdır. Tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda veya hastada enfeksiyona predispozisyon yaratan, eş zamanlı immünoşüpresif ilaçların kullanımı dahil altta yatan nedenler bulunduğunda, doktorlar HUMIRA kullanımı konusunda dikkatli olmalıdır.

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

Tüberküloza maruz kalan hastalarda veya tüberküloz veya endemik mikoz (histoplazmoz, koksidyomikoz veya blastomikoz) riski yüksek alanlarda seyahat eden hastalarda HUMIRA tedavisi başlatılmadan önce yarar/risk oranı dikkatle tartılmalıdır (Bkz. diğer fırsatçı enfeksiyonlar).

Ciddi enfeksiyonlar

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

HUMIRA dahil TNF -alfa blokeri kullanan hastalarda, sepsis, kandidiyazis, ve pnömosistiz bildirilmiştir.

Ciddi enfeksiyonların bir çoğu, eş zamanlı immünoşüpresif tedavi alan hastalarda görülmüştür. Bu da mevcut hastalıklarına ek olarak enfeksiyonlara karşı yatkınlığa yol açabilmektedir.

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

Tüberküloz

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

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

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

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

Aşağıda belirtilen durumlarda tedavinin fayda/risk oranı dikkatli değerlendirilmelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

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

TNF blokleri uygulanan hastalar, histoplazmoz, koksidiyomikoz, blastomikoz, aspergilloz, kandidiyazis ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Ateş, kırıklık, kilo kaybı, terleme, öksürme, dispne ve/veya pulmoner infiltrasyon veya eşlik ettiği eden şok olan veya olmayan diğer ciddi sistemik hastalıkları oluşan hastaların derhal tanısız değerlendirme için doktora başvurmaları gerekmektedir.

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

Hepatit B reaktivasyonu

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

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

Nörolojik olaylar

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

Alerjik reaksiyonlar

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

Enjektör iğnesinin koruyucu kılıfı doğal kauçuk (lateks) içermektedir. Bu durum, latekse duyarlı olan hastalarda şiddetli alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

İmmünoşüpresyon

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

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

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

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

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

HUMIRA tedavisine başlanmadan önce ve tedavi esnasında bütün hastalar, özellikle geniş kapsamlı immünoşüpresif tedavi geçmişi olan hastalar veya PUVA tedavisi geçmişi olan psöriyazis hastaları, non-melanoma cilt kanseri varlığı açısından değerlendirilmelidir.

Melanoma ve Merkel hücreli karsinoma da adalimumab dahil TNF- blokerleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8).

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

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

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

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

Hematolojik reaksiyonlar

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

Aşılamalar

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

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

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

Konjestif kalp yetmezliği

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

Otoimmün süreçler

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

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

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

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

Cerrahi

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

İnce barsak obstrüksiyonu

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

Yardımcı maddeler

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

Bu tıbbi ürün her 0,8 ml'sinde 9,6 mg mannitol içerirse de uygulama yolu nedeniyle uyarıya gerek olmaz.

Pediyatrik popülasyon:

Bkz. Aşılamlar bölümü.

3.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

3.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

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

Adalimumab, gebelik sırasında alındığında plasentadan bebeğin serumuna geçebilir. Sonuç olarak da bu bebeklerde enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Anne karnında adalimumab maruziyeti bulunan bebeklerde, anneye gebelik sırasında yapılan son adalimumab enjeksiyonunu takip eden 5 ay içinde canlı aşı uygulaması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

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

Üreme Yeteneği/ Fertilite

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

3.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

3.8 İstenmeyen etkiler

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

Pivotal çalışmaların çift-kör, kontrollü dönemlerinde advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı, HUMİRA alan hastalar için %6,1 ve kontrol tedavisi alan hastalar için %5,7 olmuştur.

Güvenlilik profilinin özeti

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

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

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

Pediyatrik popülasyon

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

İstenmeyen etkiler:

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

daha fazla bilgi olması durumunda, Sistem Organ Sınıfı başlıklarında asteriks (*) ile belirtilmiştir.

Enfeksiyon ve Enfestasyonlar

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

Yaygın: Sistemik enfeksiyonlar (sepsis, kandidiyaz ve influenza dahil), intestinal enfeksiyonlar (viral gastroenterit dahil), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (paronişi, selülit, impetigo, nekrotizan fasiit ve herpes zoster dahil), kulak enfeksiyonları, oral enfeksiyonlar (herpes simpleks, oral herpes ve diş enfeksiyonları dahil), röproduktif sistem enfeksiyonları (vulvovajinal mikotik enfeksiyon dahil), üriner sistem enfeksiyonları (piyelonefrit dahil), fungal enfeksiyonlar, eklem enfeksiyonları.

Yaygın olmayan: Nörolojik enfeksiyonlar (viral menenjit dahil), fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz (koksidiyomikoz, histoplazmoz ve mikobakteri avum kompleks enfeksiyonu dahil), göz enfeksiyonları, bakteriyal enfeksiyonlar, divertikülit

Selim ve habis neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)*

Yaygın: Selim neoplazma, melanom hariç cilt kanseri (bazal hücre karsinomu ve skamöz deri karsinomu dahil).

Yaygın olmayan: Lenfoma**, solid organ neoplazmaları (Meme kanseri, akciğer neoplazması ve tiroid neoplazması dahil), melanom**.

Seyrek: Lösemi¹⁾

Bilinmiyor: hepatosplenik T-hücresi lenfoma¹⁾, Merkel hücresi karsinomu (nötropeni ve agranülositoz)¹⁾

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları *

Çok yaygın: Lökopeni (nötropeni ve agranülositoz dahil), anemi

Yaygın: Trombositopeni, lökositoz.

Yaygın olmayan: İdiyopatik trombositopenik purpura

Seyrek: Pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları*

Yaygın: Aşırı duyarlılık, alerjiler (mevsimsel alerji dahil).

Yaygın olmayan: Sarkoidosis¹⁾, vaskülit

Seyrek: Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok yaygın: Yükselmiş lipid değerleri.

Yaygın: Hipokalemi, yükselmiş ürik asit değerleri, anormal kan sodyum değerleri, hipokalsemi, hiperglisemi, hipofosfatemi, dehidratasyon

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları*

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Parestezi (hipoastezi dahil), migren, sinir kökü sıkışması

Yaygın olmayan: Serebrovasküler olay¹(SVO), tremor, nöropati,

Seyrek: Multipl skleroz, demiyelinizan hastalıklar (örn; optik nörit, Guillain-Barré sendromu)¹

Göz hastalıkları

Yaygın: Görme bozukluğu, konjonktivit, blefarit, gözde şişme

Yaygın olmayan: Diplopi.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Yaygın olmayan: Sağırılık, kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar *

Yaygın: Taşikardi

Yaygın olmayan: Miyokard infarktüsü¹, aritmi, konjestif kalp yetmezliği,

Seyrek: Kardiyak arest.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, flushing, hematoma.

Yaygın olmayan: Vasküler arteriyel oklüzyon, tromboflebit, aortik anevrizma.

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar *

Yaygın: Astım, dispne, öksürük

Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm¹, interstitiyel akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, plevral efüzyon¹

Seyrek: Pulmoner fibrosis¹,

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Abdominal ağrı, bulantı ve kusma.

Yaygın: GI hemoraji, dispepsi, gastroözofajeal reflü hastalığı, sicca sendromu.

Yaygın olmayan: Pankreatit, disfaji, yüz ödemi.

Seyrek: Intestinal perforasyon

Hepatobiliyer hastalıklar*

Çok yaygın: Karaciğer enzimlerinin artması.

Yaygın olmayan: Kolesistit ve kolelitiyazis, hepatik steatoz, yükselmiş bilirubin değerleri,

Seyrek: Otoimmün hepatit, hepatit B enfeksiyonunun tekrarlama

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği¹

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Çok yaygın: Raş (eksfolyatif raş dahil).

Yaygın: Psöriyazisin yeni oluşumu veya kötüleşmesi (palmoplantar püstüler psöriyazis dahil)¹, ürtiker, bere (purpura dahil), dermatit (egzama dahil), onikoklazis, hiperhidrozis, alopesi¹

Yaygın olmayan: Gece terlemesi, skar

Seyrek: Eritema multiforme¹, Stevens-Johnson sendromu¹, anjiödem¹, kütanöz vaskulit¹

Bilinmiyor: Dermatomiyoisit semptomlarının kötüleşmesi¹⁾

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas-iskelet ağrısı.

Yaygın: Kas spazmları (kan kreatin fosfokinaz değerlerinin yükselmesi dahil).

Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz , sistemik lupus eritematozis

Seyrek: Lupus benzeri sendrom

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal yetmezlik, hematüri

Yaygın olmayan: Noktüri

Reprodüktif sistem ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile bozukluk.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar*

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

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem , pireksi (ateş)

Yaygın olmayan: Enflamasyon.

Laboratuvar tetkikleri

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

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar*

Yaygın: Yara yerinde iyileşmede gecikme.

*Daha fazla bilgi için bkz. Kontrendikasyonlar, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ile İstenmeyen etkiler bölümleri.

**Açık etiketli uzatma çalışmalarını da içermektedir.

¹⁾ Spontan bildirim verileri dahildir.

Seçilen istenmeyen etkilerin tanımı:

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 13,6'sında enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem ve/veya kaşıntı, hemoraji, ağrı ya da şişme) görülmesine karşın plasebo ya da aktif kontrol alanların % 7,6'sında bu reaksiyonlar görülmüştür. Enjeksiyon yeri reaksiyonları genellikle ilacın kesilmesini gerektirmemiştir.

Enfeksiyonlar

Erişkin ve çocuklarda yürütülen pivotal klinik çalışmalarda enfeksiyon oranı, HUMIRA ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1,52, plasebo ve aktif kontrol ajanı ile tedavi edilen hastalarda hasta yılı başına 1,45 olmuştur. Enfeksiyonlar primer olarak nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit olmuştur. Hastaların çoğu enfeksiyon iyileştikten sonra HUMIRA tedavisine devam etmiştir.

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

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

2 ila 17 yaşları arasındaki juvenil idiyopatik artrit hastalarındaki bir HUMIRA çalışması sırasında 655,6 hasta yılına maruz kalan 249 hastada malignite gözlenmemiştir. Buna ilaveten, pediyatrik Crohn hastalığı hastalarındaki bir HUMIRA çalışması sırasında 258,9 hasta yılına maruz kalan 192 hastada hiçbir malignite gözlenmemiştir.

Erişkin orta derecede ile şiddetli aktif romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, radyografik ankilozan spondilit kanıtı bulunmayan aksiyal spondiloartrit, Crohn Hastalığı, ülseratif kolit ve psöriyazis hastalarında en az 12 haftalık pivotal HUMIRA çalışmalarının kontrollü dönemleri sırasında, lenfoma ve melanoma-dışı deri kanseri dışındaki maligniteler, HUMIRA tedavisindeki 4622 hastada 1000 hasta yılı başına 6,0 (3,7, 9,8) oranında (%95 güven aralığı); buna karşın 2828 kontrol hastasında 1000 hasta yılı başına 5,9 (2,9, 11,8) oranında gözlenmiştir (medyan tedavi süresi HUMIRA için 5,1 ay, kontrol tedavisi hastaları için ise 4,0 ay idi). Melanoma-dışı deri kanserlerinin oranı (%95 güven aralığı), HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 9,7 (6,6, 14,3), kontrol hastalarında ise 1000 hasta yılı başına 5,1 (2,4, 10,7) olmuştur. Bu deri kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinomlar, HUMIRA tedavisindeki hastalarda 1000 hasta yılı başına 2,6 (1,2, 5,5), kontrol hastalarında 1000 hasta yılı başına 0,7 (0,1, 5,2) oranında ortaya çıkmıştır. Bu lenfoma oranı (% 95 güven aralığı) HUMIRA ile tedavi edilen hastalar arasında 1000 hasta yılı başına 0,7 (0,2, 3,0)'dır ve kontrol hastaları arasında 1000 hasta yılı başına 1,5 (0,4, 5,8)'dir.

5727 hastayı kapsayan, medyan süresi yaklaşık 3,4 yıl olan ve 24568 hasta yılından fazla tedavi süresini temsil eden klinik çalışmaların kontrollü dönemlerinde ve halen sürmekte olan ve tamamlanmış açık etiketli çalışmalarda gözlemlenen lenfoma dışı ve melanoma dışı malignite oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 8,8'dir. Gözlemlenen melanoma dışı deri kanseri oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 10,3'dür ve gözlemlenen lenfoma oranı, 1000 hasta yılı başına yaklaşık 1,4'dür.

Ocak 2003 ve Aralık 2010 tarihleri arasındaki pazarlama sonrası tecrübelerine göre ağırlıklı olarak romatoid artrit hastalarında, raporlanan malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama 2,7'dir. Lenfoma ve melanoma dışı malignite oranı, 1000 hasta yılı başına ortalama sırasıyla 0,3 ve 0,2'dir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Otoantikörler

I-V numaralı romatoid artrit çalışmalarında değişik zaman noktalarında hastaların serum örneklerinde otoantikör testleri yapılmıştır. Bu çalışmalarda HUMIRA ile tedavi edilen hastaların %11,9'unda, plasebo ve aktif kontrol ajanıyla tedavi edilen hastaların %8,1'inde

başlangıç döneminde negatif olan anti-nükleer antikörlerin 24. haftada pozitif titrelerde olduğu bildirilmiştir.

Bütün romatoid artrit ve psöriyatik artrit çalışmalarında HUMIRA ile tedavi edilen 3441 hastadan ikisinde yeni başlayan lupus benzeri sendromu düşündüren klinik belirtiler gözlenmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra hastalarda düzelme olmuştur. Hiçbir hastada lupus nefriti veya merkez sinir sistemi semptomları gelişmemiştir.

Hepatobiliyer olaylar

HUMIRA ile romatoid artrit ve psöriyatik artrit hastalarında yürütülen, 4 ila 104 hafta aralığında kontrol periyodu olan faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 3,7'sinde ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS iken, kontrol grubunda bu oran % 1,6'dır.

HUMIRA ile plak psöriyasis hastalarında yürütülen 12 ila 24 hafta aralığında kontrol periyodu olan faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 1,8'sinde ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS iken, kontrol grubunda da bu oran % 1,8'dir.

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

HUMIRA ile Crohn hastalarında ve ülseratif kolit hastalarında yürütülen 4 ila 52 hafta aralığında kontrol periyodu olan faz 3 kontrollü klinik çalışmalarda, HUMIRA ile tedavi edilen hastaların % 0,9'unda ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS iken, kontrol grubunda da bu oran % 0,9'dur.

Pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen, tedavinin 52. Haftasına dek vücut ağırlığına göre ayarlanan indüsyon tedavisinin ardından vücut ağırlığına göre ayarlanan idame doz rejimlerinin etkililik ve güvenliliğinin araştırıldığı bir faz 3 çalışmasında başlangıçta immünosupresana maruz kalmış tüm hastaların %2,6'sında ALT yükselmeleri ≥ 3 x NÜS olarak görüldü.

Tüm endikasyonlar için yapılan klinik çalışmalara dahil olan hastalarda ALT yükselmesi durumu asemptomatik olup; vakaların çoğunda geçici olmuştur ve tedavini 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 birlikte eşzamanlı tedavi

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

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

3.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

4. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

4.1 Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: L04AB04

Etki mekanizması

Adalimumab, TNF'ye spesifik olarak bağlanır ve TNF'nin p55 ve p75 hücre yüzey reseptörleriyle etkileşimini bloke ederek bu faktörün biyolojik fonksiyonunu nötralize eder. Adalimumab, lökosit migrasyonundan sorumlu adezyon moleküllerinin düzeylerindeki değişiklikler de dahil olmak üzere, TNF tarafından indüklenen veya düzenlenen biyolojik yanıtları da modüle eder (ELAM-1, VCAM-1 ve ICAM-1 için IC₅₀ değeri 0.1-0.2 nM).

Farmakodinamik etkiler

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA)

HUMIRA'nın güvenlilik 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 artiriti olan çocuklarda yapılan iki araştırmada (JIA I ve II) değerlendirilmiştir.

JIA I

HUMIRA'nın güvenlilik ve etkililiği, poliartiküler JIA olan 171 çocukta (4-17 yaş) yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel-gruplu bir araştırmada değerlendirilmiştir. Açık

etiketli giriş fazında (OL LI) hastalar, MTX (metotreksat) ile tedavi edilen veya MTX (metotreksat) ile tedavi edilmeyen hastalar (hiç MTX kullanmayanlar veya çalışmadan en az 2 hafta önce MTX'ı bırakanlar) olmak üzere grup halinde katmanlandırılmıştır. Hastalarda stabil dozda NSAİİ ve/veya prednison ($\leq 0,2$ mg/kg/gün veya maksimum 10 mg/gün) kullanımına devam edilmiştir. OL LI fazında, 16 hafta boyunca tüm hastalara iki haftada bir 24 mg/m²'den maksimum 40 mg'a kadar HUMIRA uygulanmıştır. Hastalar yaşlarına ve aldıkları dozlara göre 3 alt gruba ayrıldı; minimum, medyan ve maksimum dozlar sırasıyla 10, 20 ve 25 mg (4-7 yaş; n=31); 20, 25 ve 40 mg (8-12 yaş; n=71) ve 25, 40 ve 40 mg (13-17 yaş; n=69)'du.

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

16. Haftada yanıt verenler (n=144) arasında, çalışma boyunca HUMIRA uygulanan hastalarda OLE fazında Pediyatrik ACR 30/50/70/90 yanıtlarının altı yıla varan bir süre boyunca devam ettiği saptanmıştır. Başlangıçtaki yaş grubu 4-17 olan 19 olguda, tedaviye ≥ 6 yıl devam edilmiştir.

Tüm yanıtların genel olarak iyi olduğu ve HUMIRA ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi uygulandığında, tek başına HUMIRA ile tedavi edilen hastalara kıyasla daha az sayıda hastada antikör geliştiği saptanmıştır. HUMIRA'nın metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılması ve metotreksat kullanımının uygun olmadığı hastalarda monoterapi olarak kullanılması önerilmektedir.

JIA II

HUMIRA'nın güvenilirlik ve etkililiği, orta dereceli-ciddi aktif poliartiküler JIA olan 32 çocukta (2 - < 4 yaş ya da ≥ 4 yaş ve vücut ağırlığı < 15 kg) yapılan açık etiketli, çok merkezli bir araştırmada değerlendirilmiştir. Hastalara en az 24 hafta boyunca SC enjeksiyon yoluyla tek doz olarak iki haftada bir maksimum 20 mg'a kadar olmak üzere 24 mg/mg² vücut yüzey alanı (BSA) dozunda HUMIRA uygulanmıştır. Araştırma sırasında hastaların çoğu birlikte MTX kullanmış, daha az sayıda kortikosteroid ya da NSAİİ kullanımı bildirilmiştir.

12. ve 24. haftalarda, gözlenen veri yaklaşımı kullanılarak, Pediyatrik ACR30 yanıtı sırasıyla %93.5 ve %90.0 olarak saptanmıştır. On ikinci ve 24. Haftalarda Pediyatrik ACR50/70/90 yanıt veren hasta oranı, sırasıyla %90.3/%61.3/%38.7 ve %83.3/%73.3/%36.7 olarak belirlenmiştir. Yirmi dördüncü haftada yanıt veren (Pediyatrik ACR 30) hastalar (n=27/30 hasta) arasında, bu dönem boyunca HUMIRA uygulanan hastalarda Pediyatrik ACR 30 yanıtları OLE fazında 60 haftaya varan bir süre boyunca devam etmiştir. Toplam olarak 20 hastada tedaviye 60 hafta ya da daha uzun bir süre devam edilmiştir.

Romatoid artritli olan erişkinler

HUMIRA'nın romatoid artrit tedavisindeki etkililiği, ve güvenliliği 3000'den fazla bazıları 120 aya dek tedavi edilen orta dereceli-ciddi aktif romatoid artritli olan, 18 yaşından büyük hastalarda, randomize, çift kör ve iyi kontrollü olarak yapılan beş çalışmada değerlendirilmiştir.

RA çalışma I ve III'de en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olduğu haftada 12,5-25 mg sabit dozdaki metotreksat tedavisiyle yeterli etki görülmeyen 271 ve 619 hasta dahil edilmiştir. Çalışma I'de 24 hafta boyunca iki haftada bir

20,40 ya da 80 mg dozda HUMIRA ve plasebo etkisi incelenmiştir. Çalışma III'de 52 hafta boyunca plasebo grubu (haftada bir kez), 20 mg HUMIRA grubu (haftada bir kez), 40 mg HUMIRA grubu (dönüşümlü olarak alternatif haftada plasebo olmak üzere iki haftada bir 40 mg HUMIRA) değerlendirilmiş ve sonrasında hastalar 60 aya dek açık etiketli, iki haftada bir 40 mg HUMIRA uygulanan uzatma fazı çalışmasına dahil edilmiştir. RA çalışma II'de 544 orta dereceli-ciddi aktif romatoid artriti olan en az bir hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç tedavisinin başarısız olduğu hastada 26 hafta boyunca plasebo haftada bir kez, 20 mg ve 40 mg HUMIRA alternatif haftada plasebo verilerek iki haftada bir subkütan enjeksiyonla uygulanmıştır.

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

RA çalışma IV'de 636 hastada güvenlilik 24 hafta boyunca iki haftada bir 40 mg HUMIRA ve plasebo uygulanan, başka hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç kullanmayan ya da en az 28 gün stabil olan mevcut metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin ve/veya altın tuzları tedavilerine devam eden gruplara randomize edilmiştir.

RA araştırması I-IV'te ACR yanıtı kriterlerinin bütün bireysel bileşenleri (duyarlı ve şiş eklemlerin sayısı, doktor ve hasta tarafından yapılan hastalık aktivitesi ve ağrı değerlendirmeleri, iş göremezlik indeksi (HAQ) skorları ve CRP (mg/dl) değerleri), 24. Veya 26. haftalarda plaseboya göre düzelme göstermiştir. RA araştırması III'te bu düzelmeler 52 hafta boyunca takiben uzatma fazında ACR yanıtı verenlerde 10 yıl devam etmiştir.

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

RA çalışması V'te, daha önce hiç metotreksat kullanmamış, orta dereceli-ciddi erken dönem (ortalama hastalık süresi 9 aydan kısa) aktif romatoid artriti olan 799 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 104 hafta süreyle iki haftada bir HUMIRA 40 mg/metotreksat kombinasyon tedavisi, iki haftada bir HUMIRA 40 mg monoterapisi ve metotreksat monoterapisinin, romatoid artrit bulgu ve semptomları ve eklem hasarındaki progresyon hızını azaltmadaki etkililiği değerlendirilmiştir.

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

Elli ikinci haftada HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların %42.9'unda klinik remisyon (DAS28 <2.6) sağlanırken, bu oran metotreksat monoterapisi uygulanan hastalarda %20.6 ve HUMIRA monoterapisi kullanan hastalarda %23.4 olmuştur. HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi, kısa süre önce tanı konmuş orta dereceli-ciddi romatoid artriti olan hastalarda düşük düzeyli hastalık durumu sağlanması açısından, metotreksat (p <0.001) ve HUMIRA (p <0.001) monoterapilerine kıyasla klinik ve istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştur. İki monoterapi grubu için yanıtların benzer olduğu belirlenmiştir (p=0.447).

Radyografik yanıt

HUMIRA ile tedavi edilen hastalardaki ortalama romatoid artrit süresinin yaklaşık 11 yıl olduğu RA araştırması III'te, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye edilmiş Total Sharp Skoru (TSS) ve bileşenleri olan erozyon skoru ve eklem aralığında daralma skorunda ortaya çıkan değişiklik olarak şeklinde ifade edilmiştir. HUMIRA/metotreksat hastalarında 52. haftada görülen radyografik progresyonun, tek başına metotreksat uygulanan hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür

On yılda, başlangıçta iki haftada bir 40 mg HUMIRA ile tedavi edilen 207 hastanın 79'u radyografik olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 40'inde, mTSS'de başlangıca göre 0.5 ya da daha az değişiklik olarak tanımlanan yapısal hasar progresyonu görülmemiştir.

RA araştırması V'te, yapısal eklem hasarı radyografik olarak değerlendirilmiş ve modifiye Total Sharp Skorundaki değişiklik olarak ifade edilmiştir.

HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi için 52 haftalık ve 104 haftalık tedaviyi takiben progresyon göstermeyen (modifiye Total Sharp Skorunda başlangıca göre ortaya çıkan değişiklik ≤ 0.5) hasta oranının (sırasıyla %63.8 ve %61.2), metotreksat monoterapisi (sırasıyla %37.4 ve %33.5, p<0.001) ve HUMIRA monoterapisine (sırasıyla %50.7, p<0.002 ve %44.5, p<0.001) kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon

Başlangıçtaki yeterli ve iyi kontrollü beş araştırmanın tümünde, Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (HAQ) iş göremezlik indeksi kullanılarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyon değerlendirilmiştir. Beş araştırmanın tümünde, tüm HUMIRA dozları/doz şemaları için 6. Ayda HAQ anketinin iş göremezlik indeksinde başlangıca göre ortaya çıkan düzelmenin plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla olduğu gösterilmiş ve RA araştırması III'te aynı durum 52. haftada gözlenmiştir. Dört araştırmanın tümünde, tüm HUMIRA dozları/doz şemaları için Kısa Sağlık Araştırma Formu'ndan (SF 36) elde edilen sonuçların yanı sıra, istatistiksel olarak anlamlı fiziksel bileşen özeti (PCS) skorları ve iki haftada bir 40 mg doz için istatistiksel olarak anlamlı ağrı ve canlılık alan skorları da bu bulguları desteklemektedir. Üç araştırmanın tümünde (RA araştırması I, III, IV) kronik hastalık tedavisi fonksiyonel değerlendirme (FACIT) skorlarıyla ölçülerek değerlendirilmiş olan yorgunlukta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

RA araştırması III'te, hastaların çoğunda fiziksel fonksiyonda düzelme elde edilmiş ve tedavinin sürdürülmesiyle, bu düzelme 520 hafta (120 ay) süreli açık etiketli tedavi boyunca devam etmiştir.

RA araştırması V'te, HUMIRA/metotreksat kombinasyon tedavisi için 52. haftada HAQ iş göremezlik indeksi ve SF 36'nın fiziksel bileşeninde, metotreksat monoterapisi ve HUMIRA

monoterapisine kıyasla daha büyük bir düzelme olduğu ($p < 0.001$) ve bu düzelmenin 104. hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

HUMIRA, Pediyatrik Crohn Hastalığı Aktivitesi İndeksi (PCDAI) skoru > 30 şeklinde tanımlanan orta dereceli-şiddetli Crohn hastalığı (CD) olan 6-17 (sınırlar dahil) yaşları arasındaki 192 pediyatrik olguda, 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. Olgular, CD için uygulanan konvansiyonel tedavinin (bir kortikosteroid ve/veya bir immünomodülatör içeren) başarısız olduğu hastalardan oluşmuştur. Olguların, daha önce uygulanan infliksimab tedavisine verdikleri yanıtın ortadan kalkmış olması ya da infliksimabı tolere edememiş olmaları mümkündür.

Tüm olgulara, Başlangıç vücut ağırlıklarına dayanarak belirlenen bir dozda açık etiketli indüksiyon tedavisi uygulanmıştır: ≥ 40 kg olan olgular için 0. Haftada 160 mg ve 2. Haftada 80 mg, < 40 kg olan olgular için sırasıyla 80 mg ve 40 mg.

Dördüncü haftada olgular, o andaki vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında Düşük Doz (iki haftada bir < 40 kg için 10 mg; ≥ 40 kg için 20 mg) ya da Standart Doz (iki haftada bir < 40 kg için 20 mg; ≥ 40 kg için 40 mg) idame rejimlerine randomize edilmiştir.

Etkililik Sonuçları

Araştırmanın birincil sonlanım noktası olarak, 26. Haftada PCDAI skorunun ≤ 10 olması şeklinde tanımlanan klinik remisyona kullanılmıştır.

Klinik remisyona ve klinik yanıt (PCDAI skorunun Başlangıça göre en az 15 puan düşmesi olarak tanımlanmıştır) oranları 26. ve 52. Haftada belirlenmiştir. Standart doz ve düşük doz için klinik remisyona sırasıyla 26. haftada %38,7, %28,4 ($p=0,075$) ve 52. haftada %33,3, %23,2 ($p=0,100$); klinik yanıt 26. haftada %59,1, %48,4 ($p=0,100$) ve 52. Haftada %41,9, %28,4 ($p=0,038$)'dir.

Standart doz ve düşük doz uygulamasında 52. haftada standart doz ve düşük doz için değerler kortikosteroidlerin bırakılması için sırasıyla %69,7 ve %60,5 ($p=0,420$), immünomodülatörlerin bırakılması için sırasıyla %30,0 ve %29,8 ($p= 0,983$), fistül remisyona için sırasıyla %40,0 ve %23,8 ($p=0,303$) olup benzer bulunmuştur.

Her iki tedavi grubu için, Başlangıçtan 26. ve 52. Haftaya kadar Vücut Kütle İndeksi ve uzama hızında istatistiksel olarak anlamlı artışlar (düzelme) gözlenmiştir.

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

Yetişkin Crohn Hastalığı

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

Klinik remisyonun indüksiyonu (CDAI<150 olarak tanımlanmıştır) iki çalışmada, CD Çalışması I (CLASSIC I) ve CD Çalışması II (GAIN) değerlendirilmiştir.

CD Çalışması I'de daha önce TNF blokeri kullanmamış olan 299 hasta dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir; plasebo, 160/80, 80/40, 40/20. Uygulamalar 0. Haftada ve 2. haftada yapılmıştır. GAIN çalışmasında infliksimaba yanıtı kaybolmuş veya tolere edemeyen 325 hasta, 0. haftada 160 mg ve 2. haftada 80 mg HUMIRA veya 0. hafta ve 2. haftada plaseboya randomize edilmişlerdir.

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

CLASSIC I'de 4. Haftada klinik remisyon ve klinik yanıt plasebo/HUMIRA 80/40/HUMIRA 160/80 için sırasıyla %12, %24 ve %36 (p<0,001) ile %24, %37 ve %49 (p<0,01) bulunmuştur. GAIN çalışmasında 4. Haftada klinik remisyon ve klinik yanıt plasebo/HUMIRA 160/80 mg için sırasıyla %7 ve %21 (p<0,001) ile %25 ve %38 (p<0,01) bulunmuştur.

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

CD Araştırma III'te, 4. Haftada hastaların %58'inde (499/854) klinik yanıt elde edilmiş ve hastaların %48'i, daha önce başka TNF-blokeri kullanmış olan hastalardan oluşmuştur. Klinik remisyon sonuçları, daha önce TNF-blokeri uygulanmasına bağlı olmaksızın rölatif olarak sabit kalmıştır.

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

Dördüncü haftada yanıt vermeyen hastalar arasında, 12. Haftada plasebo idame tedavisi uygulanan hastaların %30'una kıyasla, HUMIRA idame tedavisi uygulanan hastaların %43'ü tedaviye yanıt vermiştir. Bu sonuçlar, 4. Haftada yanıt vermeyen bazı hastalarda, 12. Haftaya kadar sürdürülen idame tedavisinin yarar sağladığını düşündürmektedir. On ikinci haftadan sonra sürdürülen tedavi, anlamlı ölçüde daha fazla yanıtı yol açmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

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

Yaşam Kalitesi

CD Araştırması I ve CD Araştırması II'de plaseboyla karşılaştırıldığında, HUMIRA 80/40 mg ve 160/80 mg tedavisine randomize edilmiş hastalarda 4 haftada hastalığa özgü inflamatuvar barsak hastalığı anketi (IBDQ) total skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye elde edilmiş

ve CD Araştırması III'ün 26. ve 56. haftalarında adalimumab tedavi gruplarında IBDQ başlangıç skorlarında plasebo grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzelme görülmüştür.

İmmünojenite

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

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

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

İmmünojenite analizleri ürün için spesifik olduğundan bu üründeki antikör oranlarının başka ürünlerle karşılaştırılması uygun değildir.

4.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Pediyatrik:

Dört ila 17 yaşındaki poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına iki haftada bir subkütan olarak 24 mg/m²'lik tek bir dozun (maksimum 40 mg'a kadar) uygulanmasının ardından, ortalama kararlı durum (20-48. Haftalar arasında ölçülen değerler) serum adalimumab vadi konsantrasyonu, HUMIRA monoterapisi için 5.6 ± 5.6 µg/ml (%102 CV) ve metotreksatla birlikte kullanım için 10.9 ± 5.2 µg/ml (%47,7 CV) olarak belirlenmiştir.

24 mg/m² dozda HUMIRA uygulanan 2 ila < 4 ya da ≥ 4 yaşında ve vücut ağırlığı < 15 kg olan JIA hastalarında, ortalama kararlı durum serum adalimumab vadi konsantrasyonları, HUMIRA monoterapisi için $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (%101 CV) ve metotreksatla birlikte kullanım için $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (%71,2 CV) olarak saptanmıştır.

Orta dereceli-şiddetli CD olan pediatrik olgularda, açık etiketli adalimumab indüksiyon dozu, 40 kg'lık vücut ağırlığı kesme noktasına bağlı olarak 0 ve 2. Haftalarda sırasıyla 160/80 ya da 80/40 mg olmuştur. Dördüncü haftada olgular, vücut ağırlıklarına bağlı olarak 1:1 oranında Standart Doz (iki haftada bir 40/20 mg) ya da Düşük Doz (iki haftada bir 20/10 mg) idame tedavisi gruplarına randomize edilmiştir.

Dördüncü haftada ulaşılan ortalama (\pm SD) serum adalimumab vadi konsantrasyonları, ≥ 40 kg olan olgular (160/80 mg) için $15,7 \pm 6,6$ µg/mL ve < 40 kg olan olgular (80/40 mg) için $10,6 \pm 6,1$ µg/mL olarak belirlenmiştir.

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

Erişkinler:

40 mg'lık tek bir dozun subkütan uygulanmasından sonra adalimumabın absorpsiyonu ve dağılımı yavaştır ve doruk serum konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 5 gün sonra ulaşılmaktadır. Yapılan üç araştırmada, 40 mg'lık tek bir subkütan dozu takiben, adalimumabın ortalama mutlak biyoyararlanımı %64 olmuştur. 0,25 ile 10 mg/kg arasında değişen tek intravenöz dozdan sonraki konsantrasyonlar dozla orantılıdır. 0,5 mg/kg (~40 mg) dozlarından sonra klerensler tipik olarak 11-15 ml/saat arasındadır.

Romatoid artritli hastalarda iki haftada bir 40 mg dozunda subkütan HUMIRA uygulamasını takiben ortalama kararlı durum vadi konsantrasyonları, eş zamanlı uygulanan metotreksat olmaksızın yaklaşık 5 $\mu\text{g/ml}$ ve eş zamanlı uygulanan metotreksat ile 8-9 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Kararlı durumda serum adalimumabın vadi düzeyleri 2 haftada bir ve haftada bir 20, 40 ve 80 mg'lık subkütan dozu takiben kabaca dozla orantılı biçimde yükselmiştir.

Dağılım

Romatoid artritli hastalarda adalimumabın tek doz farmakokinetiği bir çok çalışmada 0,25 ila 10 mg/kg arasında değişen intravenöz dozlarla belirlenmiştir. Dağılım hacmi (V_{ss}) 4,7 ila 6,0 L aralığında yer almıştır.

Romatoid artrit hastalarının sinovyal sıvılarındaki adalimumab konsantrasyonları serumdaki konsantrasyonun %31-%96'sı arasındadır.

Biyotransformasyon

Adalimumabın biyotransformasyonu klinik çalışmalarda incelenmemiştir.

Eliminasyon

Bin üçyüzden fazla RA hastasından elde edilen verilerle yapılan popülasyon farmakokinetiği analizleri, görünen adalimumab klerensinin, vücut ağırlığında artışla birlikte artma eğilimi gösterdiğini açığa çıkarmıştır. Kilo farklılıklarına göre uyarlama yapıldıktan sonra, cinsiyet ve yaşın adalimumab klirensini minimal düzeyde etkilediği görülmüştür. Serum serbest adalimumab (anti-adalimumab antikorlarına [AAA] bağlı olmayan) konsantrasyonlarının, AAA düzeyleri ölçülebilen hastalarda daha düşük olduğu gözlenmiştir. Karaciğer ya da böbrek bozukluğu olan hastalarda HUMIRA ile araştırma yapılmamıştır.

4.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Sinomologus maymunlarında 0, 30 ve 100 mg/kg dozlarında bir embriyo-fetal gelişimsel toksisite/perinatal gelişim çalışması yapılmış (her bir grupta 9-17 maymun vardır) ve fetüslerde adalimumaba bağlı hasara ilişkin bulgular görülmemiştir. Adalimumab ile

karsinojenisite çalışmaları, fertilite ve postnatal toksisite için standart değerlendirme çalışmaları yapılmamıştır, çünkü kemirgen TNF'sine karşı sınırlı çapraz reaktivitesi olan bir antikör ve kemirgenlerde nötralizan antikör gelişimi için uygun bir model bulunmamaktadır.

5. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

5.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

5.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik alışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

5.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

5.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korunması için kutusunun içinde muhafaza edilmelidir.

5.5 Ambalajın nitelięi ve içerięi

Aluminyum klipsli, geçmeli kapalı kauçuk tıpa ile kapatılmış tek kullanımlık bir flakonda (tip I cam) HUMIRA 40 mg enjeksiyonluk özelti.

Herbir ambalaj iki adet flakon (0.8 ml steril çözelti) , bir adet boş steril enjeksiyon şıngası, bir adet iğne, bir adet flakon adaptörü ve iki adet alkol pedi içerir.

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

HUMIRA 40 mg enjeksiyon için özelti, Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi"ne uygun olarak imha edilmelidir.

6. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad.

No:2 Akkom Ofis Park, Kelif Plaza 3. Blok
Kat:16-17 34768 Ümraniye/İstanbul

Telefon : 0216 636 06 00
Faks : 0216 425 09 69

7. RUHSAT NUMARASI

2015/413

8. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

20.05.2015

9. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ