

Lần đầu: 23 / 7 / 2019

Lackfreie Fläche

Lackfreie  
Fläche

**40 mg/0.4 ml**



**HUMIRA<sup>®</sup> 40 mg**

solution for injection in  
pre-filled pen  
**adalimumab**

### Subcutaneous use

One 0.4 ml pre-filled pen contains 40 mg adalimumab.

Read the package  
leaflet before use.

Keep out of the sight and reach of children.

For single use only.

Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze. Refer to package insert for alternative storage details.

Keep the pre-filled pen in the outer carton in order to protect from light.

Medicinal product  
subject to medical  
prescription.

Manufactured by  
Fetter Pharma-Fertigung  
GmbH & Co. KG  
Schützenstrasse 87 and  
9-101  
8212 Ravensburg  
Germany  
Dr. AbbVie

**40 mg/0.4 ml**



**HUMIRA<sup>®</sup> 40 mg**

...solution for injection in  
pre-filled pen  
**adalimumab**

## Subcutaneous use

2 pre-filled pens, each containing  
40 mg adalimumab  
2 alcohol pads

abbvie

abbvie

**HUMIRA<sup>®</sup> 40 mg**

**adalimumab**  
solution for injection in pre-filled pen  
Subcutaneous use

Lackfreie  
Fläche

40 mg/0.4 ml

Lackfreie  
Fläche

100

*[Signature]*

Art.-Nr.: 50007929 GB/IE 99

40 mg/0.4 ml

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

AbbVie Biotechnology GmbH,  
abbvie  
Lot: XXXXXX  
EXP: DD/MM/YYYY

40 mg/0.4 ml

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

**HUMIRA® 40 mg**  
solution for injection  
in pre-filled pen  
**adalimumab**  
For storage information,  
see package leaflet.  
For single use only.

AbbVie Biotechnology GmbH,  
abbvie  
Lot: XXXXXX  
EXP: DD/MM/YYYY

Art.-Nr.: 20007929 GB/IE

PHÒNG  
DIỆ  
IAI  
Ô CHI

HL

lackfreie Fläche

Human readable formats:  
[Imprint two lines]  
XXXXXX  
DD/MM/YYYY

Lot  
EXP 2007957

C554

**40 mg/0.4 ml**

**HUMIRA® 40 mg**  
injection

adalimumab  
SC  
AbbVie  
Biotechnology  
GmbH

AbbVie  
Security



42

## HUMIRA®

(Adalimumab 40 mg/0,4 ml)

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc



### THÀNH PHẦN

Được chứa: Adalimumab.

Mỗi bút tiêm đóng sẵn thuốc đơn liều thể tích 0,4 ml chứa 40 mg adalimumab.

Adalimumab là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ở người, được nuôi cấy từ tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc.

Tá dược: Mannitol, polysorbate 80, nước cất pha tiêm.

### DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch tiêm.

Dung dịch trong, không màu.

### CHỈ ĐỊNH

#### Viêm khớp dạng thấp

Humira kết hợp với methotrexate được chỉ định để:

- điều trị viêm khớp dạng thấp hoạt động ở mức độ trung bình hoặc nặng ở bệnh nhân trưởng thành khi mà sự đáp ứng với các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh bao gồm cả methotrexate không đầy đủ.
- điều trị viêm khớp dạng thấp thể nặng, hoạt động và tiến triển ở bệnh nhân trưởng thành chưa được điều trị với methotrexate trước đó.

Humira có thể được sử dụng đơn trị liệu trong trường hợp không dung nạp với methotrexate hoặc khi việc tiếp tục điều trị với methotrexate là không còn phù hợp.

Humira được chứng minh làm giảm tốc độ tiến triển hủy khớp được đo bằng X - quang và giúp cải thiện chức năng thể chất, khi được dùng cùng với methotrexate.

#### Viêm khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên

Viêm đa khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên

Humira kết hợp với methotrexate được chỉ định trong điều trị viêm đa khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên thể hoạt động ở bệnh nhân từ 2 tuổi mà không đáp ứng đầy đủ với một hoặc nhiều hơn các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh (DMARDs). Humira có thể được dùng đơn trị liệu trong trường hợp không dung nạp với methotrexate hoặc khi việc tiếp tục điều trị với methotrexate là không phù hợp (xem hiệu quả của đơn trị liệu trong mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC). Humira chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 2 tuổi.

Viêm khớp thể viêm điểm bám gân

Humira được chỉ định trong điều trị viêm khớp thể viêm điểm bám gân hoạt động ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên, không đáp ứng đủ hoặc không dung nạp với liệu pháp truyền thống (xem mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC).

#### Viêm khớp cột sống thể trục

Viêm cột sống dính khớp (AS)

Humira được chỉ định để điều trị viêm cột sống dính khớp hoạt động nặng ở bệnh nhân trưởng thành mà đáp ứng không đủ với liệu pháp truyền thống.

Viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng hình ảnh học của viêm cột sống dính khớp.

Humira được chỉ định điều trị viêm khớp cột sống thể trục nặng ở người trưởng thành không có bằng chứng hình ảnh học của viêm cột sống dính khớp nhưng có những dấu hiệu viêm khách quan như tăng CRP và/hoặc MRI, những người đáp ứng không đủ hoặc không dung nạp với thuốc kháng viêm không steroid.

#### Viêm khớp vảy nến

Humira được chỉ định điều trị viêm khớp vảy nến hoạt động và tiến triển ở người trưởng thành khi không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp sử dụng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh. Humira cho thấy làm giảm tốc độ tiến triển của việc hủy các khớp ngoại biên, được đo trên X quang ở những bệnh nhân viêm đa khớp thể đối xứng (xem mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC) và cải thiện chức năng thể chất.

#### Vảy nến

Humira được chỉ định điều trị bệnh vảy nến thể mảng mạn tính trung bình đến nặng ở bệnh nhân trưởng thành, những người có thể sử dụng liệu pháp toàn thân.

#### Vảy nến thể mảng ở trẻ em

Humira được chỉ định điều trị vảy nến thể mảng mạn tính nặng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 tuổi, những người đáp ứng không đầy đủ hoặc không phù hợp cho việc sử dụng liệu pháp ngoài da hoặc liệu pháp ánh sáng.

#### Viêm tuyến mồ hôi mưng mủ (HS)

Humira được chỉ định trong điều trị viêm tuyến mồ hôi mưng mủ hoạt động mức độ trung bình tới nặng (mụn trứng cá đảo ngược) ở bệnh nhân trưởng thành và thanh thiếu niên từ 12 tuổi đáp ứng không đủ với liệu pháp điều trị viêm tuyến mồ hôi dạng mủ toàn thân truyền thống (xem mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC và ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC).

#### Bệnh Crohn

BS

Humira được chỉ định trong điều trị bệnh Crohn hoạt động mức độ trung bình hoặc nặng ở bệnh nhân trưởng thành không có đáp ứng với liệu trình đầy đủ với corticosteroid và/hoặc chất ức chế miễn dịch, hoặc bệnh nhân không dung nạp hoặc có chống chỉ định với những liệu pháp như trên.

#### **Bệnh Crohn ở trẻ em**

Humira được chỉ định trong điều trị bệnh Crohn hoạt động mức độ trung bình cho đến nặng ở bệnh nhân nhi (từ 6 tuổi) đã có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp truyền thống bao gồm liệu pháp dinh dưỡng căn bản và một corticosteroid và/hoặc một thuốc ức chế miễn dịch, hoặc bệnh nhân không dung nạp hoặc chống chỉ định với các liệu pháp như trên.

#### **Bệnh viêm loét đại tràng**

Humira được chỉ định trong điều trị bệnh viêm loét đại tràng thể trung bình tới nặng ở bệnh nhân trưởng thành đáp ứng không đủ với liệu pháp truyền thống gồm corticosteroid và 6-mercaptopurine (6-MP) hoặc azathioprine (AZA) hoặc bệnh nhân không dung nạp hoặc có chống chỉ định với các liệu pháp như trên.

#### **Viêm màng bồ đào**

Humira được chỉ định trong điều trị viêm màng bồ đào trung gian, sau và lan tỏa ở bệnh nhân trưởng thành có đáp ứng không đầy đủ với corticosteroid, ở bệnh nhân cần điều trị thay thế corticosteroid hoặc ở bệnh nhân mà việc điều trị với corticosteroid là không phù hợp.

#### **Viêm màng bồ đào trẻ em**

Humira được chỉ định trong điều trị viêm màng bồ đào mạn tính ở bệnh nhân từ hai tuổi có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với liệu pháp thông thường hoặc ở bệnh nhân mà việc điều trị với liệu pháp thông thường là không phù hợp.

### **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**

Điều trị bằng Humira nên được bắt đầu và theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị những tình trạng theo đó Humira được chỉ định. Bác sĩ nhãn khoa được khuyến nên tham vấn với chuyên gia phù hợp trước khi bắt đầu điều trị với Humira (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC). Bệnh nhân điều trị với Humira nên được cung cấp thẻ cảnh báo đặc biệt.

Sau khi được đào tạo thích hợp về kỹ thuật tiêm, bệnh nhân có thể tự tiêm Humira nếu được bác sĩ của họ xác nhận là phù hợp và với theo dõi y khoa khi cần thiết.

Trong khi điều trị với Humira, các trị liệu đồng thời khác (ví dụ corticosteroid và/hoặc các thuốc ức chế miễn dịch) nên được tối ưu hóa.

#### **Liều lượng**

##### *Viêm khớp dạng thấp*

Liều khuyến cáo của Humira ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ở người trưởng thành là liều đơn 40 mg adalimumab tiêm dưới da mỗi 2 tuần. Methotrexate nên được tiếp tục sử dụng trong quá trình điều trị với Humira.

Các glucocorticoid, salicylate, thuốc kháng viêm không steroid hoặc các thuốc giảm đau có thể được tiếp tục trong khi điều trị bằng Humira. Việc kết hợp với các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh ngoài methotrexate xem trong phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC.

Một số bệnh nhân có sự giảm đáp ứng trong đơn trị liệu có thể được lợi khi tăng liều thành 40 mg adalimumab mỗi tuần.

Những dữ liệu hiện có cho thấy những đáp ứng lâm sàng thường sẽ đạt được trong vòng 12 tuần điều trị. Việc tiếp tục điều trị nên được xem xét lại với những bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian điều trị này.

##### *Sự gián đoạn trong việc dùng thuốc*

Việc ngưng thuốc có thể sẽ cần thiết, ví dụ trước phẫu thuật hoặc xảy ra một nhiễm trùng nặng.

Những dữ liệu hiện có cho thấy việc dùng lại Humira sau khi gián đoạn 70 ngày hoặc lâu hơn dẫn đến cùng cường độ đáp ứng lâm sàng và hồ sơ an toàn tương tự như trước khi gián đoạn.

*Viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng hình ảnh học về viêm cột sống dính khớp và viêm khớp vảy nến*

Liều Humira khuyến cáo cho bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng hình ảnh học của viêm cột sống dính khớp và bệnh nhân viêm khớp vảy nến là liều đơn 40 mg adalimumab tiêm dưới da mỗi 2 tuần.

Những dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được sau 12 tuần điều trị. Việc tiếp tục điều trị nên được xem xét lại ở các bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian trên.

##### *Vảy nến*

Liều khuyến cáo của Humira ở bệnh nhân trưởng thành là liều khởi đầu 80 mg tiêm dưới da, tiếp theo là 40 mg tiêm dưới da mỗi 2 tuần bắt đầu 1 tuần sau liều đầu tiên.

Việc tiếp tục điều trị quá 16 tuần nên được xem xét lại một cách cẩn thận với những bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian nói trên.

Ở bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ sau 16 tuần có thể được hưởng lợi từ việc tăng tần suất liều lên 40 mg mỗi tuần. Lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị bằng Humira mỗi tuần nên được xem xét lại một cách cẩn thận ở những bệnh nhân đáp ứng không đủ sau khi tăng tần suất liều (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC). Nếu đáp ứng đầy đủ đạt được sau khi tăng tần suất liều, có thể giảm liều thành 40 mg mỗi 2 tuần.

##### *Viêm tuyến mồ hôi mưng mủ*

Liều được khuyến cáo cho liệu trình điều trị với Humira ở bệnh nhân trưởng thành bị viêm tuyến mồ hôi mưng mủ là 160 mg vào Ngày 1 (4 liều 40 mg tiêm vào một ngày hoặc hai liều 40 mg mỗi ngày trong vòng hai ngày liên tiếp), theo sau bởi

*Handwritten signature*

liều 80 mg 2 tuần sau vào Ngày 15 (2 liều 40 mg tiêm trong một ngày). Hai tuần sau (Ngày 29) tiếp tục với một liều 40 mg mỗi tuần. Kháng sinh có thể được tiếp tục dùng trong khi điều trị bằng Humira nếu cần thiết. Bệnh nhân được khuyến cáo nên sử dụng dung dịch sát khuẩn ngoài da trên vùng da bị viêm tuyến mồ hôi mưng mủ hàng ngày trong quá trình điều trị với Humira.

Việc tiếp tục điều trị quá 12 tuần nên được xem xét lại một cách cẩn thận ở bệnh nhân không có sự cải thiện trong khoảng thời gian này.

Nếu việc điều trị cần gián đoạn, Humira liều 40 mg mỗi tuần có thể được sử dụng lại (xem mục ĐẶC TÍNH DUỢC LỰC HỌC).

Lợi ích và nguy cơ của liệu trình điều trị lâu dài liên tục nên được định kỳ đánh giá lại (xem mục ĐẶC TÍNH DUỢC LỰC HỌC).

#### *Bệnh Crohn*

Liều điều trị ban đầu của Humira được khuyến cáo cho bệnh nhân trưởng thành bị bệnh Crohn hoạt động mức độ trung bình và nặng là 80 mg tại Tuần 0, tiếp tục với 40 mg ở Tuần 2. Trong trường hợp cần một đáp ứng nhanh hơn với việc điều trị, liều trình 160 mg ở Tuần 0 (được sử dụng 4 mũi tiêm trong một ngày hoặc hai mũi tiêm mỗi ngày trong hai ngày liên tiếp), 80 mg ở Tuần 2, có thể được sử dụng với nhận thức rõ ràng là nguy cơ các biến cố bất lợi là cao hơn trong quá trình điều trị ban đầu.

Sau liều điều trị ban đầu, liều được khuyến cáo là 40 mg mỗi 2 tuần tiêm dưới da. Cách khác, nếu bệnh nhân đã ngưng điều trị với Humira và các dấu hiệu, triệu chứng của bệnh tái xuất hiện, Humira có thể được sử dụng lại. Có ít kinh nghiệm trong việc sử dụng lại Humira sau hơn 8 tuần kể từ liều trước đó.

Khi điều trị duy trì, corticosteroid có thể được giảm liều phù hợp với các hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Một số bệnh nhân có giảm đáp ứng có thể được hưởng lợi từ việc tăng tần suất liều thành 40 mg Humira mỗi tuần.

Một số bệnh nhân không đáp ứng tới Tuần 4 có thể được hưởng lợi từ việc điều trị duy trì tiếp tục cho tới Tuần 12. Việc tiếp tục điều trị nên được xem xét lại một cách cẩn thận ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

#### *Viêm loét đại tràng*

Liều điều trị ban đầu của Humira được khuyến cáo cho bệnh nhân trưởng thành có bệnh viêm loét đại tràng mức độ trung bình và nặng là 160 mg ở Tuần 0 (liều có thể được sử dụng thành 4 mũi tiêm trong một ngày hoặc hai mũi tiêm mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp) và 80 mg ở Tuần 2. Sau liều điều trị ban đầu, liều được khuyến cáo là 40 mg mỗi hai tuần tiêm dưới da.

Trong khi điều trị duy trì, corticosteroid có thể được giảm liều tương thích với các hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Một số bệnh nhân có giảm đáp ứng có thể được hưởng lợi từ việc tăng tần suất liều thành 40 mg Humira mỗi tuần.

Những dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được trong vòng 2-8 tuần điều trị. Việc điều trị với Humira không nên được tiếp tục ở những bệnh nhân không đáp ứng trong vòng thời gian này.

#### *Viêm màng bồ đào*

Liều khuyến cáo của Humira cho bệnh nhân trưởng thành bị viêm màng bồ đào là liều khởi đầu với 80 mg, tiếp tục với liều 40 mg mỗi 2 tuần bắt đầu một tuần sau liều đầu tiên. Kinh nghiệm về việc bắt đầu đơn trị với Humira còn hạn chế. Điều trị với Humira có thể được bắt đầu bằng việc kết hợp với corticosteroid và/hoặc với chất điều hòa miễn dịch không sinh học khác. Corticosteroid dùng đồng thời có thể được giảm liều tương thích với các hướng dẫn thực hành lâm sàng từ hai tuần sau khi bắt đầu điều trị với Humira.

Việc đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị dài hạn được khuyến cáo thực hiện mỗi năm (xem mục ĐẶC TÍNH DUỢC LỰC HỌC).

#### **Các đối tượng đặc biệt**

##### Người cao tuổi:

Không cần hiệu chỉnh liều.

##### Suy giảm chức năng gan và/hoặc thận:

Humira chưa được nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân này. Chưa có khuyến cáo nào về liều được thiết lập.

##### Trẻ em

##### Viêm khớp tự phát tuổi thiếu niên

##### Viêm đa khớp tự phát tuổi thiếu niên từ 2 tuổi:

Liều Humira khuyến cáo cho bệnh nhân viêm đa khớp tự phát tuổi thiếu niên, từ 2 tuổi dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 1). Humira được dùng mỗi 2 tuần, tiêm dưới da. Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

**Bảng 1: Liều Humira cho bệnh nhân viêm đa khớp tự phát tuổi thiếu niên**

| Cân nặng bệnh nhân | Chế độ liều        |
|--------------------|--------------------|
| 10 kg đến < 30 kg  | 20 mg mỗi hai tuần |
| ≥ 30 kg            | 40 mg mỗi hai tuần |

Những dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng đạt được trong vòng 12 tuần điều trị. Việc tiếp tục điều trị nên được xem xét lại một cách cẩn thận ở những bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này. Việc dùng Humira ở bệnh nhân nhỏ hơn 2 tuổi cho chỉ định này là không phù hợp.

##### Viêm khớp thể viêm điểm bám gân:

Liều Humira được khuyến cáo cho bệnh nhân viêm khớp thể viêm điểm bám gân từ 6 tuổi dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 2). Humira được dùng mỗi hai tuần, tiêm dưới da. Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

*Handwritten signature*

**Bảng 2: Liều Humira cho bệnh nhân bị viêm khớp thể viêm điểm bám gân**

| Cân nặng bệnh nhân | Chế độ liều        |
|--------------------|--------------------|
| 15 kg đến < 30 kg  | 20 mg mỗi hai tuần |
| ≥ 30 kg            | 40 mg mỗi hai tuần |

Humira chưa được nghiên cứu trên bệnh nhân viêm khớp thể viêm điểm bám gân nhỏ hơn 6 tuổi.

**Vảy nến thể mảng trẻ em**

Liều Humira được khuyến cáo cho bệnh nhân trẻ em bị vảy nến thể mảng từ 4 đến 17 tuổi dựa trên cân nặng (Bảng 3). Humira được tiêm dưới da. Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

**Bảng 3: Liều Humira cho bệnh nhân trẻ em bị vảy nến thể mảng**

| Cân nặng bệnh nhân | Chế độ liều                                                                          |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg đến < 30 kg  | Liều khởi đầu 20 mg, tiếp tục liều 20 mỗi hai tuần sau khi dùng liều khởi đầu 1 tuần |
| ≥ 30 kg            | Liều khởi đầu 40 mg, tiếp tục liều 40 mỗi hai tuần sau khi dùng liều khởi đầu 1 tuần |

Việc tiếp tục điều trị hơn 16 tuần nên được xem xét một cách cẩn thận ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Nếu việc tái điều trị với Humira được chỉ định, nên tuân thủ hướng dẫn nêu trên về liều và thời gian điều trị.

Sự an toàn của Humira ở bệnh nhân nhi có vảy nến thể mảng đã được đánh giá trong khoảng thời gian trung bình 13 tháng.

Việc dùng Humira cho chỉ định này ở bệnh nhân nhỏ hơn 4 tuổi là không phù hợp.

**Viêm tuyến mồ hôi mưng mủ thanh thiếu niên (từ 12 tuổi, cân nặng ≥ 30 kg)**

Không có các thử nghiệm lâm sàng với Humira ở bệnh nhân viêm tuyến mồ hôi mưng mủ. Liều Humira ở những bệnh nhân này được xác định từ mô hình hóa và mô phỏng được động học (xem mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC).

Khuyến cáo dùng Humira liều 80 mg ở Tuần 0 và tiếp tục liều 40 mg mỗi hai tuần từ Tuần 1, tiêm dưới da. Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

Ở bệnh nhân thanh thiếu niên có đáp ứng không đầy đủ với Humira 40 mg mỗi hai tuần, có thể xem xét việc tăng liều lên 40 mg mỗi tuần.

Kháng sinh có thể tiếp tục được sử dụng trong suốt quá trình điều trị với Humira nếu cần thiết. Khuyến cáo bệnh nhân nên sử dụng nước sát khuẩn tại chỗ để rửa tổn thương mưng mủ hàng ngày trong quá trình điều trị với Humira.

Tiếp tục liệu trình 12 tuần nên được cân nhắc cẩn trọng ở bệnh nhân không có sự cải thiện trong thời gian này.

Nếu việc điều trị bị gián đoạn, có thể sử dụng lại Humira khi thích hợp.

Lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị dài ngày nên được đánh giá định kỳ (xem dữ liệu ở người trưởng thành mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC).

Việc dùng Humira cho chỉ định này ở bệnh nhân nhỏ hơn 12 tuổi là không phù hợp.

**Bệnh Crohn trẻ em**

Liều Humira được khuyến cáo cho đối tượng trẻ em có bệnh Crohn từ 6 đến 17 tuổi dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 4). Humira được dùng qua đường tiêm dưới da.

Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

**Bảng 4: Liều Humira cho bệnh Crohn trẻ em**

| Cân nặng bệnh nhân | Liều khuyến cáo                                                                                                                                                                                                                                                                            | Liều duy trì bắt đầu ở Tuần 4 |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| < 40 kg            | 40 mg ở Tuần 0 và 20 mg ở Tuần 2<br>Trong trường hợp cần một đáp ứng nhanh hơn với liệu trình điều trị và việc nhận thức được nguy cơ của các phản ứng bất lợi có thể cao hơn so với việc sử dụng liều khởi đầu cao, thì liều sau đây có thể sử dụng:<br>80 mg ở Tuần 0 và 40 mg ở Tuần 2  | 20 mg mỗi hai tuần            |
| ≥ 40 kg            | 80 mg ở Tuần 0 và 40 mg ở Tuần 2<br>Trong trường hợp cần một đáp ứng nhanh hơn với liệu trình điều trị và việc nhận thức được nguy cơ của các phản ứng bất lợi có thể cao hơn so với việc sử dụng liều khởi đầu cao, thì liều sau đây có thể sử dụng:<br>160 mg ở Tuần 0 và 80 mg ở Tuần 2 | 40 mg mỗi hai tuần            |

Ở những bệnh nhân mà có đáp ứng không đầy đủ có thể được hưởng lợi từ việc tăng liều:

< 40 kg: 20 mg mỗi tuần

≥ 40 kg: 40 mg mỗi tuần

Việc tiếp tục điều trị nên được xem xét một cách cẩn thận ở những bệnh nhân không đáp ứng tới Tuần 12.

Việc dùng Humira cho chỉ định này ở bệnh nhân dưới 6 tuổi là không phù hợp.

*Handwritten signature*

Liều Humira được khuyến cáo cho bệnh nhân trẻ em bị viêm màng bồ đào từ 2 tuổi dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 5). Humira được sử dụng bằng đường tiêm dưới da. Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

Trong viêm màng bồ đào trẻ em, không có kinh nghiệm điều trị Humira mà không có sự kết hợp điều trị với methotrexate.

**Bảng 5: Liều Humira cho bệnh Viêm màng bồ đào ở trẻ em**

| Cân nặng bệnh nhân | Chế độ liều                                 |
|--------------------|---------------------------------------------|
| < 30 kg            | 20 mg mỗi hai tuần kết hợp với methotrexate |
| ≥ 30 kg            | 40 mg mỗi hai tuần kết hợp với methotrexate |

Khi bắt đầu liệu trình điều trị với Humira, liều tải 40 mg cho bệnh nhân < 30 kg hoặc 80 mg cho bệnh nhân ≥ 30 mg có thể được sử dụng một tuần trước khi bắt đầu chế độ liều duy trì. Không có dữ liệu lâm sàng sẵn có về việc sử dụng Humira liều tải ở trẻ dưới 6 tuổi (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC).

Việc dùng Humira ở bệnh nhân dưới 2 tuổi cho chỉ định này là không phù hợp.

Khuyến cáo nên đánh giá định kỳ về lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị dài hạn (xem mục ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC).

#### *Viêm loét đại tràng trẻ em*

An toàn và hiệu quả của Humira ở bệnh nhi 4 – 17 tuổi chưa được thiết lập. Không có dữ liệu sẵn có. Việc dùng Humira cho chỉ định này ở bệnh nhi nhỏ hơn 4 tuổi là không phù hợp.

*Viêm khớp vảy nến và viêm khớp cột sống thể trục bao gồm cả viêm cột sống dính khớp:*

Việc dùng Humira cho bệnh nhi cho chỉ định viêm cột sống dính khớp và viêm khớp vảy nến là không phù hợp.

#### *Cách dùng:*

Humira được tiêm dưới da. Hướng dẫn sử dụng đầy đủ được cung cấp trong tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm.

Humira có sẵn các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác cho các liệu trình cụ thể.

### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục THÀNH PHẦN.

Lao thể hoạt động hoặc những nhiễm trùng nghiêm trọng khác như: nhiễm trùng huyết hoặc nhiễm trùng cơ hội. (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Suy tim mức độ trung bình cho tới nặng (phân loại NYHA mức III/IV) (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

### **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

#### **Truy xuất nguồn gốc**

Đề cập thiện việc truy xuất nguồn gốc các chế phẩm sinh học điều trị, tên và số lô của sản phẩm được sử dụng nên được ghi chép rõ ràng.

#### **Nhiễm trùng**

Bệnh nhân dùng kháng thuốc TNF nhạy cảm hơn với những nhiễm trùng nghiêm trọng. Suy giảm chức năng phổi có thể tăng nguy cơ phát triển nhiễm trùng. Vì thế, bệnh nhân nên được giám sát chặt chẽ về tình trạng nhiễm trùng, gồm cả lao, trước, trong và sau điều trị với Humira. Vì việc thải trừ Humira có thể mất đến bốn tháng nên việc giám sát nên được tiếp tục trong suốt khoảng thời gian này.

Việc điều trị bằng Humira không nên được bắt đầu với bệnh nhân có nhiễm trùng thể hoạt động, bao gồm cả nhiễm trùng mạn tính hay khu trú cho tới khi nhiễm trùng được kiểm soát. Ở bệnh nhân đã phơi nhiễm với lao và bệnh nhân đi tới vùng có nguy cơ lao hoặc bệnh nấm cao như nhiễm *histoplasma*, *coccidioides* hoặc *blastomyces*, nguy cơ và lợi ích của việc điều trị bằng Humira nên được xem xét trước khi bắt đầu điều trị (xem *Các nhiễm trùng cơ hội khác*).

Bệnh nhân phát triển một nhiễm trùng mới khi đang điều trị với Humira nên được giám sát chặt chẽ và trải qua một đánh giá chẩn đoán tổng thể. Việc dùng Humira nên được dừng lại nếu một bệnh nhân phát triển một nhiễm trùng mới nghiêm trọng hoặc nhiễm trùng huyết và một liệu trình kháng sinh hay kháng nấm nên được bắt đầu cho tới khi kiểm soát được nhiễm trùng. Bác sĩ điều trị nên cân trọng khi xem xét việc dùng Humira ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng tái lại hoặc có tình trạng bệnh lý đi kèm mà làm bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng, bao gồm cả việc sử dụng đồng thời các thuốc ức chế miễn dịch.

#### *Nhiễm trùng nặng*

Nhiễm trùng nặng, bao gồm cả nhiễm trùng huyết, do vi khuẩn, trực khuẩn, nấm xâm lấn, ký sinh trùng, virus hay những nhiễm trùng cơ hội khác như *listeria*, *legionella* và *pneumocystis* đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng Humira.

Những nhiễm trùng nặng khác thấy trong những thử nghiệm lâm sàng bao gồm, viêm phổi, viêm thận bể thận, viêm khớp nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn máu. Nhập viện và những kết cục tử vong khác liên quan đến nhiễm trùng đã được báo cáo.

Lao

HS

Lao, bao gồm cả lao tái hoạt động và lao mới, đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng Humira. Những báo cáo này gồm những ca lao phổi và lao ngoài phổi (rối rắc).

Trước khi điều trị với Humira, tất cả bệnh nhân nên được đánh giá về nhiễm trùng lao cả thể hoạt động và thể tiềm ẩn. Việc đánh giá này bao gồm một sự đánh giá y khoa chi tiết về tiền sử lao, hoặc phơi nhiễm trước đó với người có lao đang hoạt động và việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch hiện tại hay trước đó. Các xét nghiệm sàng lọc phù hợp (xét nghiệm tuberculin và X-quang) nên được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân (có thể áp dụng các khuyến cáo địa phương). Việc tiến hành và kết quả của các xét nghiệm này được khuyến cáo nên ghi chép trong thẻ cảnh báo bệnh nhân. Người kê đơn được nhắc về nguy cơ kết quả xét nghiệm tuberculin âm tính giả, đặc biệt ở bệnh nhân bệnh nặng hoặc bị suy giảm miễn dịch.

Nếu được chẩn đoán lao thể hoạt động, việc dùng Humira không nên bắt đầu (xem mục CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Trong tất cả các tình huống được miêu tả ở dưới, cân cân lợi ích/nguy cơ của việc điều trị nên được xem xét một cách rất cẩn thận.

Nếu nghi ngờ lao tiềm ẩn, bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị lao nên được tham vấn.

Nếu chẩn đoán có lao tiềm ẩn, việc điều trị thích hợp nên được bắt đầu với điều trị dự phòng lao trước khi bắt đầu điều trị với Humira, tương thích với các khuyến cáo tại địa phương.

Việc sử dụng liệu pháp kháng lao dự phòng nên được xem xét trước khi bắt đầu dùng Humira ở bệnh nhân với vài yếu tố hoặc yếu tố nguy cơ có ý nghĩa với lao mặc dù xét nghiệm lao âm tính và ở những bệnh nhân có tiền sử lao tiềm ẩn hoặc lao hoạt động mà không thể xác nhận việc đã được điều trị lao đủ liệu trình.

Dù được điều trị dự phòng với lao, nhiều ca lao tái phát đã xảy ra ở bệnh nhân điều trị với Humira. Một số bệnh nhân đã được điều trị thành công với lao hoạt động đã tái mắc lao trong khi được điều trị với Humira.

Bệnh nhân nên được hướng dẫn tìm những lời khuyên y khoa nếu dấu hiệu / triệu chứng gợi ý nhiễm trùng lao (ví dụ: ho lâu, hao mòn/ giảm cân, sốt nhẹ, lơ đãng) xảy ra trong hoặc sau khi điều trị với Humira.

#### *Các nhiễm trùng cơ hội khác*

Nhiễm trùng cơ hội, bao gồm cả nhiễm nấm xâm lấn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân sử dụng Humira. Những nhiễm trùng này không được nhận thấy một cách thống nhất ở những bệnh nhân dùng các thuốc kháng TNF và điều này dẫn đến việc tri hoãn trong việc sử dụng liệu trình phù hợp, đôi khi còn dẫn đến những kết cục gây chết người.

Những bệnh nhân phát triển dấu hiệu và triệu chứng như sốt, mệt mỏi, giảm cân, ra mồ hôi, ho, khó thở, và/hoặc thâm nhiễm phổi hoặc những bệnh toàn thân nghiêm trọng khác có hoặc không có sốc đi kèm, nên nghi ngờ một nhiễm nấm xâm lấn và việc sử dụng Humira nên được dừng sớm. Việc chẩn đoán và sử dụng liệu pháp kháng nấm theo kinh nghiệm ở những bệnh nhân này nên có sự tham vấn với bác sĩ điều trị có kinh nghiệm trong việc chăm sóc bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn.

#### **Viêm gan siêu vi B tái hoạt động**

Sự tái hoạt động viêm gan siêu vi B đã xảy ra ở những bệnh nhân sử dụng thuốc kháng TNF, bao gồm cả Humira, ở những bệnh nhân mang virus mạn tính (kháng thể bề mặt dương tính). Một số trường hợp đã có kết cục gây chết người. Bệnh nhân nên được xét nghiệm nhiễm virus viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị với Humira. Với bệnh nhân, có xét nghiệm virus viêm gan B dương tính, việc tham vấn với bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị viêm gan B là được khuyến cáo.

Những người mang virus viêm gan B cần điều trị với Humira nên được giám sát chặt chẽ những dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm trùng viêm gan B hoạt động trong suốt liệu trình và nhiều tháng sau khi kết thúc điều trị. Không có dữ liệu đầy đủ từ việc điều trị những bệnh nhân mang virus viêm gan B bằng liệu pháp kháng virus kết hợp cùng với liệu pháp kháng TNF để ngăn chặn sự tái hoạt động virus viêm gan B. Ở bệnh nhân đã có sự tái hoạt động virus viêm gan B, nên ngừng Humira và một liệu trình kháng virus có hiệu lực cùng điều trị hỗ trợ phù hợp nên được bắt đầu.

#### **Các biến cố thần kinh**

Các thuốc kháng TNF, gồm cả Humira, có liên quan tới hiếm những trường hợp khởi phát mới hoặc tăng nặng các triệu chứng lâm sàng và/hoặc bằng chứng hình ảnh học của bệnh hủy myelin hệ thống thần kinh trung ương bao gồm xơ cứng bì hệ thống và viêm dây thần kinh thị giác và bệnh thoái hóa myelin ngoại biên, bao gồm hội chứng Guillain-Barre. Người kê đơn nên xem xét cẩn thận trong việc sử dụng Humira ở bệnh nhân đã có hoặc mới khởi phát những rối loạn thoái hóa myelin ở hệ thần kinh trung ương và ngoại biên, việc dùng Humira nên được xem xét nếu những rối loạn này xuất hiện. Có sự liên quan được biết đến giữa viêm màng bồ đào trung gian và rối loạn thoái hóa myelin trung ương. Đánh giá chức năng thần kinh nên được thực hiện ở những bệnh nhân viêm màng bồ đào trung gian trước khi bắt đầu điều trị với Humira và định kỳ trong suốt quá trình điều trị để đánh giá những rối loạn thoái hóa myelin trung ương đã tồn tại trước đó hoặc đang phát triển.

#### **Phản ứng dị ứng**

Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng liên quan đến Humira là hiếm trong các thử nghiệm lâm sàng. Những phản ứng dị ứng không nghiêm trọng liên quan đến Humira là không thường gặp trong các thử nghiệm lâm sàng. Những báo cáo về những phản ứng dị ứng nghiêm trọng gồm phản ứng phản vệ đã được ghi nhận sau khi sử dụng Humira. Nếu một phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng khác xuất hiện, việc dùng Humira nên được dừng ngay lập tức và các liệu pháp thích hợp nên được bắt đầu.

#### **Ức chế miễn dịch**

HS

Trong một nghiên cứu có 64 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp được điều trị với Humira, không thấy có bằng chứng về sự giảm các phản ứng tăng nhạy cảm dạng chậm, giảm lượng globulin miễn dịch hoặc thay đổi gồm các tế bào phản ứng lại kích thích tế bào T, tế bào B, tế bào diệt tự nhiên, đơn bào, đại thực bào và bạch cầu trung tính.

#### **Các bệnh ác tính và rối loạn tăng sinh bạch cầu lympho**

Trong những phản đối chứng của các thử nghiệm lâm sàng với các thuốc kháng TNF, nhiều ca ác tính, bao gồm cả u lympho đã được quan sát thấy ở bệnh nhân nhóm dùng các thuốc kháng TNF hơn so với bệnh nhân trong nhóm đối chứng. Tuy nhiên, việc xảy ra này hiếm. Trong bối cảnh sau lưu hành, những trường hợp bệnh bạch cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng TNF. Có sự tăng nguy cơ nên cho u lympho và bệnh bạch cầu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có phản ứng viêm hoạt động mạnh, lâu dài, điều này làm phức tạp thêm sự ước tính nguy cơ. Với những kiến thức hiện tại, nguy cơ có thể trong việc phát triển bệnh u lympho, bệnh bạch cầu và những bệnh ác tính khác ở bệnh nhân điều trị với thuốc kháng TNF là không thể loại trừ.

Bệnh ác tính, một số trong đó gây chết người, đã được báo cáo ở bệnh nhân nhi, thiếu niên, và người trẻ tuổi (cho tới 22 tuổi) được điều trị với thuốc kháng TNF (bắt đầu điều trị khi không quá 18 tuổi), bao gồm cả adalimumab trong giai đoạn sau lưu hành. Khoảng nửa số các trường hợp là u lympho. Những trường hợp khác đại diện cho nhiều bệnh ác tính khác nhau và bao gồm những bệnh ác tính hiếm gặp, thường có liên quan đến việc ức chế hệ miễn dịch. Nguy cơ phát triển các bệnh lý ác tính ở trẻ em và vị thành niên được điều trị với thuốc kháng TNF là không thể loại trừ.

Một số hiếm các trường hợp ung thư hạch tế bào lympho T gan lách sau lưu hành đã được xác định ở bệnh nhân điều trị bằng adalimumab. Loại u lympho T hiếm gặp này có một quá trình diễn tiến bệnh rất nguy kịch và thường gây tử vong. Một vài trường hợp trong số các ung thư hạch tế bào lympho T gan lách điều trị với Humira xảy ra ở bệnh nhân trẻ, được điều trị với azathioprine hoặc 6-mercaptopurine cho bệnh viêm ruột. Nguy cơ tiềm tàng với kết hợp azathioprine hoặc 6-mercaptopurine và Humira nên được xem xét cẩn thận. Nguy cơ phát triển bệnh ung thư hạch tế bào lympho T gan lách ở bệnh nhân điều trị với Humira không thể được loại trừ (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Chưa có nghiên cứu nào có sự tham gia của những bệnh nhân có tiền sử bệnh ác tính hoặc những bệnh nhân được điều trị bằng Humira tiếp tục sau sự phát triển của một bệnh ác tính. Do đó, cần thận trọng xem xét việc sử dụng Humira trong điều trị ở những bệnh nhân này (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Tất cả bệnh nhân và đặc biệt bệnh nhân có tiền sử sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch kéo dài, hoặc bệnh nhân vảy nến có tiền sử điều trị bằng PUVA nói riêng, nên được thăm khám để xác định ung thư da melanoma, trước và trong khi điều trị với Humira. Melanoma và ung thư tế bào Merkel đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với các thuốc kháng TNF, bao gồm cả adalimumab (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

Trong một nghiên cứu lâm sàng thăm dò đánh giá việc sử dụng của các thuốc kháng TNF khác, infliximab, ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) trung bình đến nặng, nhiều bệnh ác tính, hầu hết ở phổi, đầu và cổ, được báo cáo ở bệnh nhân điều trị bằng infliximab nhiều hơn so với bệnh nhân nhóm đối chứng. Tất cả các bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá nhiều.

Vì vậy, cần thận trọng trong việc sử dụng bất cứ một thuốc kháng TNF nào ở bệnh nhân COPD, cũng như những bệnh nhân với tăng nguy cơ bệnh lý ác tính do hút thuốc lá nhiều.

Với những dữ liệu hiện tại chưa cho biết liệu việc điều trị với adalimumab có ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển loạn sản hoặc ung thư đại tràng. Tất cả các bệnh nhân viêm loét đại tràng, những người có tăng nguy cơ loạn sản hoặc ung thư đại tràng (ví dụ, bệnh nhân viêm loét đại tràng lâu dài hoặc viêm xơ đường mật nguyên phát), hoặc người có tiền sử loạn sản hay ung thư đại tràng trước đó nên được sàng lọc loạn sản đều đặn trước khi dùng thuốc và trong suốt quá trình diễn tiến bệnh. Việc đánh giá nên gồm cả việc soi đại tràng và sinh thiết theo khuyến cáo địa phương.

#### **Các phản ứng huyết học**

Một số hiếm các báo cáo về giảm ba dòng tế bào máu, bao gồm thiếu máu không tái tạo được báo cáo với các thuốc kháng TNF. Biến cố có hại ở hệ huyết học, bao gồm việc giảm các dòng tế bào máu có ý nghĩa y học (ví dụ: giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu) đã được báo cáo với Humira. Tất cả bệnh nhân nên được khuyến khích kiểm tra sức khỏe ngay nếu có các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý sự loạn tạo máu (sốt kéo dài, bầm, chảy máu, xanh xao) khi dùng Humira. Việc ngừng liệu pháp Humira nên được xem xét với bệnh nhân rối loạn huyết học quan trọng được xác định.

#### **Sử dụng vaccin**

Sự đáp ứng kháng thể tương tự với vaccin phế cầu 23 valent tiêu chuẩn và vaccin virus cúm 3 valent được quan sát trong một nghiên cứu 226 bệnh nhân trưởng thành có viêm khớp dạng thấp được điều trị với adalimumab hoặc giả dược. Không có dữ liệu sẵn có về việc truyền bệnh thứ phát do vaccin sống ở bệnh nhân dùng Humira.

Bệnh nhi được khuyến cáo, nếu có thể, cập nhật tất cả các mũi tiêm chủng tương thích với hướng dẫn tiêm chủng hiện hành trước khi điều trị bằng Humira.

Bệnh nhân điều trị bằng Humira có thể tiêm chủng đồng thời, ngoại trừ vaccin sống. Việc tiêm chủng vaccin sống với trẻ sơ sinh đã phơi nhiễm với adalimumab trong tử cung không được khuyến cáo trong vòng năm tháng sau liều tiêm adalimumab cuối cùng của mẹ trong thời kỳ mang thai.

#### **Suy tim sung huyết**

Trong một thử nghiệm lâm sàng với thuốc kháng TNF khác quan sát thấy sự làm nặng thêm suy tim sung huyết và tăng tỷ lệ tử vong do suy tim sung huyết. Nhiều ca nặng thêm tình trạng suy tim sung huyết đã được báo cáo ở bệnh nhân sử dụng Humira. Humira nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân suy tim nhẹ (phân loại NYHA I/ II). Humira chống chỉ định

*Handwritten signature*

trong suy tim sung huyết trung bình đến nặng (xem mục **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**). Điều trị với Humira phải được ngưng ở bệnh nhân phát triển triệu chứng mới hoặc xấu đi của suy tim sung huyết.

#### **Các quá trình tự miễn**

Việc điều trị với Humira có thể dẫn đến sự hình thành các kháng thể tự miễn. Tác động của việc điều trị dài hạn với Humira với sự phát triển của bệnh tự miễn là chưa được biết. Nếu một bệnh nhân phát triển những triệu chứng gợi ý hội chứng giống lupus sau khi điều trị với Humira và dương tính với kháng thể kháng DNA mạch đôi, việc điều trị thêm với Humira không nên được tiếp tục (xem phần **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**).

**Việc dùng đồng thời với các thuốc sinh học chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh (DMARDs) hoặc các thuốc kháng TNF:**

Những nhiễm trùng nghiêm trọng được thấy trong các nghiên cứu lâm sàng có sử dụng đồng thời anakinra và một thuốc kháng TNF khác, etanercept, không mang thêm lợi ích lâm sàng nào so với việc dùng etanercept đơn độc. Vì bản chất các biến cố bất lợi được thấy khi kết hợp etanercept và anakinra, những độc tính tương tự có thể do sự kết hợp anakinra và các thuốc kháng TNF khác. Vì vậy, sự kết hợp adalimumab và anakinra không được khuyến cáo (xem mục **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**).

Việc dùng đồng thời adalimumab với các DMARDs sinh học khác (anakinra và abatacept) hoặc các thuốc kháng TNF khác không được khuyến cáo dựa trên việc có thể tăng nguy cơ nhiễm trùng, bao gồm những nhiễm trùng nghiêm trọng và những tương tác được lý tiềm tàng khác (xem mục **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**).

#### **Phẫu thuật**

Những kinh nghiệm về sự an toàn của các quy trình phẫu thuật trên bệnh nhân sử dụng Humira còn hạn chế. Thời gian bán thải dài của adalimumab nên được xem xét nếu lên kế hoạch phẫu thuật. Một bệnh nhân cần phẫu thuật khi đang điều trị với Humira nên được giám sát nhiễm trùng một cách chặt chẽ cùng với những hành động phù hợp. Kinh nghiệm an toàn ở bệnh nhân thay khớp nhân tạo khi dùng Humira còn hạn chế.

#### **Sự tắc ruột non**

Thất bại đáp ứng với điều trị bệnh Crohn có thể biểu thị sự tồn tại của hẹp xơ hóa cố định cần phẫu thuật. Dữ liệu hiện có cho thấy Humira không làm nặng hơn hoặc gây ra hẹp.

#### **Người lớn tuổi**

Tần suất những nhiễm trùng nghiêm trọng ở bệnh nhân điều trị với Humira trên 65 tuổi (3,7%) là cao hơn so với những bệnh nhân dưới 65 tuổi (1,5%). Một vài trong số đó có kết cục tử vong. Khi điều trị bệnh nhân lớn tuổi nên có sự chú ý đặc biệt, liên quan đến nguy cơ nhiễm trùng.

#### **Bệnh nhi**

Xem mục **Sử dụng vaccin** ở trên.

#### **TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC**

Humira được nghiên cứu trong bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm đa khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên và viêm khớp vảy nến, bệnh nhân dùng Humira đơn trị liệu hoặc dùng cùng với methotrexate. Sự hình thành kháng thể thì thấp hơn khi Humira được sử dụng cùng với methotrexate so với dùng đơn trị liệu. Việc dùng Humira không có methotrexate dẫn đến tăng sự hình thành kháng thể, tăng thải trừ, và giảm tác dụng của adalimumab (xem mục **ĐẶC TÍNH ĐƯỢC LỰC HỌC**).

Sự kết hợp Humira và anakinra không được khuyến cáo (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC** “Việc dùng cùng với các DMARDs sinh học hoặc các chất đối kháng TNF”).

Việc kết hợp Humira và abatacept không được khuyến cáo (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC** “Việc dùng đồng thời với các DMARDs sinh học hoặc các chất đối kháng TNF”).

#### **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

##### **Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/Sự tránh thai ở nam và nữ**

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được khuyến cáo mạnh mẽ nên có biện pháp ngừa thai đầy đủ để ngăn sự mang thai và tiếp tục dùng ít nhất năm tháng sau lần điều trị cuối cùng bằng Humira.

##### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai**

Những dữ liệu lâm sàng về sự phơi nhiễm với Humira trong thời kỳ mang thai còn hạn chế.

Trong một nghiên cứu độc tính đang diễn tiến, thực hiện trên khỉ, không thấy dấu hiệu của độc tính trên mẹ, độc tính trên phôi và hoạt tính gây quái thai. Các dữ liệu tiền lâm sàng trên độc tính sau khi sinh của adalimumab không có (xem mục **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**).

Do tính chất chức chế TNFα, adalimumab dùng trong thời kỳ mang thai có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch bình thường ở trẻ mới sinh. Việc dùng adalimumab không được khuyến cáo trong thời kỳ mang thai.

Adalimumab có thể qua hàng rào nhau thai vào huyết thanh của trẻ sơ sinh nếu mẹ được điều trị với adalimumab trong thời kỳ mang thai. Do đó, những trẻ sơ sinh này có thể có nguy cơ nhiễm trùng. Việc dùng vaccin sống cho trẻ sơ sinh phơi nhiễm với adalimumab trong tử cung không được khuyến cáo trong vòng 5 tháng sau liều tiêm adalimumab cuối cùng của mẹ trong thời kỳ mang thai.

48

#### Cho con bú

Việc adalimumab có bài tiết trong sữa người hay được hấp thu vào hệ thống tuần hoàn sau khi sử dụng thuốc hay không thì không được rõ.

Tuy nhiên, vì globulin miễn dịch người được bài tiết trong sữa nên phụ nữ không nên cho con bú trong vòng ít nhất năm tháng sau lần điều trị cuối cùng bằng Humira.

#### Sự thụ thai

Không có dữ liệu tiền lâm sàng về ảnh hưởng của adalimumab lên sự thụ thai.

#### ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Humira có thể có ảnh hưởng nhỏ lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Chóng mặt và suy giảm thị giác có thể xảy ra sau khi dùng Humira (xem mục TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN).

#### TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

##### Tóm tắt tính an toàn

Humira được nghiên cứu trên 9506 bệnh nhân trong những thử nghiệm then chốt, nhãn mở, có kiểm soát cho tới 60 tháng hoặc hơn. Những thử nghiệm bao gồm những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp ngắn hạn và mạn tính, viêm khớp tự phát thiếu niên (viêm đa khớp tự phát thiếu niên và viêm khớp thể viêm điểm bám gân) cùng với viêm khớp cột sống thể trục (viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng hình ảnh học của viêm cột sống dính khớp), viêm khớp vảy nến, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, vảy nến, viêm tuyến mô hôi mưng mủ và viêm màng bồ đào. Những nghiên cứu được kiểm chứng then chốt bao gồm 6089 bệnh nhân sử dụng Humira và 3801 bệnh nhân dùng giả dược hoặc thuốc so sánh có hoạt tính trong giai đoạn kiểm chứng.

Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị do biến cố bất lợi trong giai đoạn kiểm chứng, mù đôi của những nghiên cứu then chốt là 5,9% ở những bệnh nhân dùng Humira và 5,4% ở những bệnh nhân nhóm chứng.

Biến cố bất lợi phổ biến nhất được báo cáo là nhiễm trùng (như viêm mũi họng, viêm đường hô hấp trên và viêm xoang), nhiễm trùng vị trí tiêm (ban đỏ, ngứa, xuất huyết, đau hay sưng), đau đầu và đau cơ xương khớp.

Những biến cố bất lợi nghiêm trọng đã được báo cáo với Humira. Các thuốc kháng TNF, như Humira ảnh hưởng đến hệ miễn dịch và việc dùng thuốc có thể ảnh hưởng đến sự bảo vệ của cơ thể chống lại nhiễm trùng và ung thư.

Những nhiễm trùng gây tử vong và đe dọa tính mạng (gồm nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng cơ hội và lao), sự tái hoạt động virus viêm gan B và nhiều bệnh ác tính khác (gồm ung thư bạch cầu, ung thư lympho và ung thư hạch tế bào lympho T gan lách) đã được báo cáo với việc dùng Humira.

Các phản ứng tự miễn, thần kinh và huyết học nghiêm trọng đã được báo cáo. Có những báo cáo hiếm gặp về giảm ba dòng tế bào máu, thiếu máu bất sản, biến cố thoái hóa myelin trung ương và ngoại biên và những báo cáo về lupus, những tình trạng liên quan đến lupus và hội chứng Stevens-Johnson.

#### Bệnh nhi

Nói chung, các biến cố bất lợi ở bệnh nhi tương tự về tần suất và loại biến cố như được thấy ở bệnh nhân người lớn.

#### Bảng danh sách các tác dụng ngoại ý:

Danh sách của những tác dụng ngoại ý từ những thử nghiệm lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành, được trình bày theo nhóm hệ thống cơ quan và tần suất xuất hiện trong **Bảng 6** dưới đây: Rất phổ biến ( $\geq 1/10$ ), phổ biến ( $\geq 1/100$  tới  $<1/10$ ), không phổ biến ( $\geq 1/1000$  tới  $<1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  tới  $<1/1000$ ) và không biết (không thể được ước tính từ những dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, những tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo thứ tự giảm dần của mức độ nghiêm trọng. Những tác dụng phụ có tần suất cao nhất trong các chỉ định khác nhau đã được thêm vào. Dấu \* trong cột **Phân loại hệ thống cơ quan** cho biết thông tin thêm có thể được tìm thấy ở mục **CHÔNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**.

**Bảng 6 Tác dụng không mong muốn**

| Phân loại hệ thống cơ quan           | Tần suất     | Tác dụng ngoại ý                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng * | Rất phổ biến | Nhiễm trùng đường hô hấp (bao gồm nhiễm trùng hô hấp dưới và trên, viêm phổi, viêm xoang, viêm họng, viêm mũi họng và viêm phổi do virus herpes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                      | Phổ biến     | Nhiễm trùng hệ thống (bao gồm nhiễm trùng huyết, nhiễm nấm Candida và cúm)<br>nhiễm trùng đường ruột (bao gồm viêm ruột do virus)<br>nhiễm trùng da và mô mềm (bao gồm viêm mé mống, viêm tế bào, chốc lở, viêm cân mạc hoại tử và nhiễm herpes zoster)<br>nhiễm trùng tai<br>nhiễm trùng miệng (bao gồm nhiễm herpes simplex, nhiễm herpes ở miệng và nhiễm trùng răng)<br>nhiễm trùng đường sinh sản (bao gồm nhiễm nấm âm hộ âm đạo)<br>nhiễm trùng đường tiết niệu (bao gồm nhiễm trùng thận bể thận) |

HS

| Phân loại hệ thống cơ quan                                        | Tần suất                                               | Tác dụng ngoại ý                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                   | Không phổ biến                                         | nhiễm nấm<br>nhiễm trùng khớp<br>Nhiễm trùng hệ thần kinh (bao gồm viêm màng não do virus)<br>nhiễm trùng cơ hội và lao (bao gồm nhiễm coccidioides, histoplasma và mycobacterium avium complex)<br>nhiễm trùng do vi khuẩn<br>nhiễm trùng mắt<br>viêm túi thừa <sup>1</sup>                                                                          |
| U lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)* | Phổ biến<br>Không phổ biến<br>Hiếm gặp<br>Không biết   | Ung thư da ngoại trừ u hắc tố (bao gồm ung thư tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy)<br>u lành tính<br>U lympho **<br>u tạng đặc (gồm ung thư vú, u phổi và u tuyến giáp)<br>melanoma** u melanin **<br>Bệnh bạch cầu <sup>1</sup><br>Ung thư hạch tế bào lympho T gan lách <sup>1</sup><br>ung thư tế bào Merkel (ung thư nội tiết thần kinh ở da) |
| Rối loạn hệ tạo máu và bạch huyết*                                | Rất phổ biến<br>Phổ biến<br>Không phổ biến<br>Hiếm gặp | Giảm bạch cầu máu (gồm giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt)<br>thiếu máu<br>Tăng bạch cầu<br>giảm tiểu cầu<br>Xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn<br>Giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi                                                                                                                                                            |
| Rối loạn hệ miễn dịch*                                            | Phổ biến<br>Không phổ biến<br>Hiếm gặp                 | Quá mẫn<br>dị ứng (bao gồm dị ứng theo mùa)<br>Bệnh Sarcoid <sup>1</sup><br>viêm mạch<br>Phản vệ <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                         |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng                                 | Rất phổ biến<br>Phổ biến                               | Tăng lipid<br>Hạ kali máu<br>tăng acid uric<br>sodium máu bất thường<br>giảm calci máu<br>giảm đường máu<br>giảm phosphate máu<br>sự mất nước                                                                                                                                                                                                         |
| Rối loạn về tâm thần                                              | Phổ biến                                               | Thay đổi tâm trạng (gồm trầm cảm),<br>lo lắng<br>mất ngủ                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Rối loạn hệ thần kinh trung ương                                  | Rất phổ biến<br>Phổ biến<br>Không phổ biến<br>Hiếm gặp | Đau đầu<br>Dị cảm (bao gồm giảm xúc cảm),<br>đau nửa đầu<br>chèn ép rễ thần kinh<br>Biến cố mạch máu não<br>run<br>bệnh lý thần kinh<br>Xơ cứng bì hệ thống<br>rối loạn hủy myelin (viêm thần kinh thị giác, hội chứng Guillain-Barre) <sup>1</sup>                                                                                                   |
| Rối loạn thị giác                                                 | Phổ biến<br>Không phổ biến                             | Giảm thị lực<br>viêm kết mạc<br>viêm mí mắt<br>sung mắt<br>Chứng nhìn đôi                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rối loạn về tai và ốc tai                                         | Phổ biến<br>Không phổ biến                             | Chóng mặt<br>Điếc<br>ù tai                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rối loạn tim *                                                    | Phổ biến<br>Không phổ biến                             | Nhịp tim nhanh<br>Nhồi máu cơ tim <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

88

| Phân loại hệ thống cơ quan                 | Tần suất       | Tác dụng ngoại ý                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rối loạn mạch                              | Hiếm gặp       | loạn nhịp tim<br>suy tim sung huyết<br>Ngừng tim                                                                                                                                                                                              |
|                                            | Phổ biến       | Tăng huyết áp<br>đỏ bừng<br>u máu<br>Phình động mạch chủ<br>Tắc động mạch<br>chứng viêm tĩnh mạch huyết khối                                                                                                                                  |
| Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất * | Phổ biến       | Hen<br>khó thở<br>ho                                                                                                                                                                                                                          |
|                                            | Không phổ biến | Thuyên tắc phổi <sup>1</sup><br>bệnh phổi mô kẽ<br>bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính<br>viêm phổi<br>tràn dịch màng phổi <sup>1</sup><br>Xơ hóa phổi <sup>1</sup>                                                                                  |
|                                            | Hiếm gặp       |                                                                                                                                                                                                                                               |
| Rối loạn đường tiêu hóa                    | Rất phổ biến   | Đau bụng<br>nôn và buồn nôn                                                                                                                                                                                                                   |
|                                            | Phổ biến       | Xuất huyết đường tiêu hóa<br>chứng khó tiêu<br>bệnh trào ngược dạ dày thực quản<br>hội chứng sicca                                                                                                                                            |
|                                            | Không phổ biến | Viêm tụy<br>chứng khó nuốt<br>phù mắt                                                                                                                                                                                                         |
|                                            | Hiếm gặp       | Lở rò đường tiêu hóa <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                            |
| Rối loạn hệ gan mật*                       | Rất phổ biến   | Tăng enzym gan                                                                                                                                                                                                                                |
|                                            | Không phổ biến | Viêm túi mật và sỏi mật<br>gan nhiễm mỡ<br>tăng bilirubin                                                                                                                                                                                     |
|                                            | Hiếm gặp       | Viêm gan<br>tái hoạt động virus viêm gan B <sup>1</sup><br>viêm gan tự miễn <sup>1)</sup>                                                                                                                                                     |
|                                            | Không biết     | Suy gan <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                          |
| Rối loạn da và mô dưới da                  | Rất phổ biến   | Ngứa (bao gồm ngứa bong vảy)                                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Phổ biến       | Vảy nến nặng hơn hay vảy nến mới khởi phát (bao gồm vảy nến mụn mủ lòng bàn tay chân) <sup>1</sup><br>mây dày<br>thâm tím (gồm cả ban xuất huyết)<br>viêm da (gồm cả eczema)<br>gãy móng<br>tăng tiết mồ hôi<br>rụng tóc <sup>1</sup><br>ngứa |
|                                            | Không phổ biến | Ra mồ hôi ban đêm<br>sẹo                                                                                                                                                                                                                      |
|                                            | Hiếm gặp       | Hồng ban đa dạng <sup>1</sup><br>hội chứng Stevens-Johnson <sup>1</sup><br>phù mạch <sup>1</sup><br>viêm mao mạch da <sup>1</sup>                                                                                                             |
|                                            | Không biết     | Làm nặng hơn triệu chứng của viêm bì cơ <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                          |
| Rối loạn hệ cơ xương khớp và mô liên kết   | Rất phổ biến   | Đau cơ xương                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                            | Phổ biến       | Cơ thất cơ (gồm tăng creatine phosphokinase máu)                                                                                                                                                                                              |
|                                            | Không phổ biến | Tiêu cơ vân<br>lupus ban đỏ hệ thống<br>Hội chứng giống lupus <sup>1</sup>                                                                                                                                                                    |
| Rối loạn thận và hệ tiết niệu              | Hiếm gặp       |                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                            | Phổ biến       | Suy giảm chức năng thận<br>đái ra máu                                                                                                                                                                                                         |
| Rối loạn hệ thống sinh sản và vú           | Không phổ biến | Tiểu đêm                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                            | Không phổ biến | Rối loạn cương dương                                                                                                                                                                                                                          |
| Những rối loạn chung và                    | Rất phổ biến   | Những phản ứng tại vị trí tiêm (bao gồm ban đỏ tại vị                                                                                                                                                                                         |

HS

| Phân loại hệ thống cơ quan<br>những tình trạng tại nơi dùng<br>thuốc* | Tần suất       | Tác dụng ngoại ý                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Điều tra*                                                             | Phổ biến       | trí tiêm)<br>Đau ngực<br>phù<br>sốt <sup>1</sup><br>Viêm                                                                                                                                                                           |
|                                                                       | Không phổ biến |                                                                                                                                                                                                                                    |
| Chấn thương, nhiễm độc và<br>biến chứng do quy trình                  | Phổ biến       | Rối loạn đông máu và chảy máu (bao gồm kéo dài thời<br>gian thromboplastin riêng phần hoạt hóa)<br>kiểm tra kháng thể tự miễn dương tính (gồm kháng thể<br>kháng DNA chuỗi kép)<br>tăng lactate dehydrogenase máu<br>Giảm hồi phục |

\* thông tin thêm được tìm thấy ở các mục CHÔNG CHỈ ĐỊNH, CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC và TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

\*\* gồm những nghiên cứu nhân mô mở rộng

1) gồm những dữ liệu báo cáo tự nguyện

#### Viêm tuyến mô hôi mưng mủ

Hồ sơ về tính an toàn ở những bệnh nhân viêm tuyến mô hôi mưng mủ điều trị bằng Humira mỗi tuần thì giống với hồ sơ về tính an toàn đã biết của Humira.

#### Viêm màng bồ đào

Hồ sơ an toàn ở những bệnh nhân viêm màng bồ đào điều trị với Humira mỗi hai tuần thì giống với hồ sơ về tính an toàn đã biết của Humira.

#### Miêu tả một số phản ứng phụ chọn lọc

##### Phản ứng tại nơi tiêm

Trong những nghiên cứu then chốt đối chứng ở người lớn và trẻ em, 12,9% số bệnh nhân điều trị với Humira xuất hiện phản ứng tại nơi tiêm (đỏ và/hoặc ngứa, xuất huyết, đau và sưng), so với 7,2% những bệnh nhân dùng giả dược hoặc chất đối chứng có hoạt tính. Phản ứng tại nơi tiêm nói chung không đòi hỏi phải ngưng thuốc.

##### Nhiễm trùng

Trong những nghiên cứu then chốt đối chứng ở người lớn và trẻ em, tỷ lệ nhiễm trùng là 1,51 trên bệnh nhân-năm trong nhóm được điều trị với Humira và 1,46 trên bệnh nhân-năm ở nhóm giả dược và nhóm đối chứng có hoạt tính. Những nhiễm trùng gồm chủ yếu nhiễm trùng mũi họng, nhiễm trùng hô hấp trên và viêm xoang. Hầu hết các bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng Humira sau khi nhiễm trùng được giải quyết.

Tỷ lệ mắc phải nhiễm trùng nghiêm trọng là 0,04 trên bệnh nhân-năm ở nhóm điều trị với Humira và 0,03 trên bệnh nhân-năm ở nhóm giả dược và chất đối chứng có hoạt tính.

Trong những nghiên cứu đối chứng và nhân mô ở bệnh nhân người lớn và trẻ em với Humira, những nhiễm trùng nặng (gồm, những nhiễm trùng gây tử vong, thường hiếm xảy ra) đã được báo cáo, bao gồm những báo cáo về lao (gồm lao kê, lao ngoài phổi) và nhiễm trùng cơ hội xâm lấn (ví dụ nhiễm *histoplasma* ngoài phổi và lan tỏa, nhiễm *blastomycose*, nhiễm *coccidioides*, viêm phổi do nấm *Pneumocystis carinii*, nhiễm nấm *Candida*, nhiễm nấm *Aspergillus*, nhiễm *Listeria*). Hầu hết các trường hợp xảy ra trong vòng 8 tháng đầu tiên sau khi khởi trị và có thể phản ánh sự tái phát của bệnh tiềm tàng trước đó.

##### Các bệnh lý ác tính và rối loạn tăng sinh tế bào lympho

Không có ca bệnh lý ác tính nào được quan sát thấy ở 249 bệnh nhân đã phơi nhiễm trong 655,6 bệnh nhân-năm trong suốt những thử nghiệm của Humira trên bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên (viêm đa khớp tự phát thiếu niên và viêm khớp thể viêm điểm bám gân). Ngoài ra, không có ca bệnh lý ác tính nào được quan sát thấy trên 192 bệnh nhân có phơi nhiễm trong 498,1 bệnh nhân-năm trong suốt những thử nghiệm của Humira trên bệnh nhân có bệnh Crohn. Không có trường hợp bệnh lý ác tính nào được quan sát thấy ở 77 bệnh nhân đã phơi nhiễm trong 80,0 bệnh nhân-năm trong suốt một thử nghiệm của Humira trên bệnh nhân có bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính. Không có bệnh lý ác tính nào đã được quan sát thấy ở 60 bệnh nhân có phơi nhiễm trong 58,4 bệnh nhân-năm trong suốt những thử nghiệm của Humira ở bệnh nhân có bệnh viêm màng bồ đào.

Trong những nghiên cứu chủ chốt có nhóm đối chứng của Humira ở người trưởng thành trong vòng ít nhất 12 tuần ở những bệnh nhân bệnh hoạt động thể trung bình đến nặng về viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cột sống mưng mủ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng và viêm màng bồ đào, thì các bệnh lý ác tính, trừ u lympho và ung thư da không melanoma, được quan sát thấy ở tỷ lệ (95% khoảng tin cậy) 6,8 (4,4; 10,5) trên mỗi 1000 bệnh nhân-năm trong số 5291 bệnh nhân được điều trị với Humira so với tỷ lệ 6,3 (3,4; 11,8) trên 1000 bệnh nhân-năm trong số 3444 bệnh nhân nhóm đối chứng (thời gian điều trị trung vị là 4,0 tháng với Humira và 3,8 tháng cho bệnh nhân nhóm đối chứng. Tỷ lệ (95% khoảng tin cậy) của ung thư da không melanoma là 8,8 (6,0; 13,0) trên 1000 bệnh nhân-năm trong số bệnh nhân được điều trị với Humira và 3,2 (1,3; 7,6) trên 1000 bệnh nhân-năm trong bệnh nhân nhóm đối chứng. Trong số những ung thư này, ung thư biểu mô tế bào vảy xảy ra với tỷ lệ (95% khoảng tin cậy) 2,7 (1,4; 5,4) trên 1000 bệnh nhân-năm trong nhóm bệnh nhân điều trị với Humira và 0,6 (0,1; 4,5) trên 1000 bệnh nhân-năm trong nhóm bệnh nhân đối chứng. Tỷ lệ (95% khoảng

HS

tin cậy) của u lympho là 0,7 (0,2; 2,7) trên 1000 bệnh nhân-năm trong nhóm bệnh nhân điều trị với Humira và 0,6 (0,1; 4,5) trên 1000 bệnh nhân-năm trong nhóm bệnh nhân nhóm đối chứng.

Khi kết hợp những phản đối chứng của những thử nghiệm này và những nghiên cứu mở rộng nhãn mở đang diễn ra và đã hoàn tất với thời gian điều trị trung vị xấp xỉ 3,3 năm gồm 6427 bệnh nhân và liệu trình trên 26439 bệnh nhân-năm, tỷ lệ quan sát được tỉ lệ các ca bệnh ác tính, ngoại trừ u lympho và ung thư da không melanoma là xấp xỉ 8,5 trên 1000 bệnh nhân-năm. Tỷ lệ quan sát thấy của ung thư da không melanoma là xấp xỉ 9,6 trên 1000 bệnh nhân-năm và tỷ lệ quan sát thấy của u lympho là xấp xỉ 1,3 trên 1000 bệnh nhân-năm.

Kinh nghiệm sau lưu hành từ tháng 1/ 2003 đến tháng 12/ 2010, chủ yếu ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, tỷ lệ bệnh ác tính được báo cáo là xấp xỉ 2,7 trên 1000 bệnh nhân-năm. Tỷ lệ ung thư da không phải u hắc tố và u lympho được báo cáo là tương ứng xấp xỉ 0,2 và 0,3 trên 1000 bệnh nhân-năm, (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)

Một số hiếm các trường hợp sau lưu hành ung thư hạch tế bào lympho T gan lách đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị với adalimumab (xem mục CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC)

#### *Tự kháng thể*

Những bệnh nhân có mẫu huyết thanh xét nghiệm tìm kháng thể tự miễn ở nhiều điểm thời gian khác nhau trong những nghiên cứu I-V về viêm khớp dạng thấp. Trong những thử nghiệm này, 11,9% số bệnh nhân được điều trị với Humira và 8,1% với giả dược và chất đối chứng có hoạt tính – những bệnh nhân được điều trị mà có chuẩn độ kháng thể kháng nhân âm tính ban đầu được báo cáo có chuẩn độ dương tính ở Tuần 24. 2 trong số 3441 bệnh nhân được điều trị với Humira trong số tất cả những nghiên cứu viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vẩy nến đã phát triển những dấu hiệu lâm sàng gợi ý một hội chứng giống lupus mới khởi phát. Những bệnh nhân cải thiện sau khi ngưng điều trị. Không có bệnh nhân nào phát triển viêm thận lupus và những triệu chứng thần kinh trung ương.

#### *Những biến cố gan-mật*

Trong những thử nghiệm đối chứng Pha 3 của Humira ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vẩy nến với thời gian kiểm chứng từ 4 đến 104 tuần, ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra với 3,7% số bệnh nhân điều trị với Humira và 1,6% ở nhóm đối chứng.

Trong những thử nghiệm đối chứng Pha 3 của Humira ở bệnh nhân viêm đa khớp tự phát thiếu niên từ 4 đến 17 tuổi và viêm khớp thể viêm điểm bám gân từ 6 đến 17 tuổi, ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở 6,1% bệnh nhân điều trị với Humira và 1,3% bệnh nhân nhóm đối chứng. Hầu hết những ca tăng ALT xảy ra có dùng đồng thời methotrexate. Không có ca nào tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở nghiên cứu Pha 3 của Humira trên bệnh nhân viêm đa khớp tự phát thiếu niên từ 2 – 4 tuổi.

Trong những thử nghiệm đối chứng Pha 3 của Humira ở bệnh nhân bệnh Crohn và viêm loét đại tràng với thời gian kiểm chứng từ 4 đến 52 tuần, sự tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở 0,9% bệnh nhân điều trị bằng Humira và 0,9% bệnh nhân ở nhóm đối chứng.

Trong những thử nghiệm Pha 3 của Humira ở bệnh nhân bệnh Crohn để đánh giá hiệu quả và an toàn của hai liệu trình duy trì điều chỉnh liều theo cân nặng theo sau một liệu trình ban đầu điều chỉnh liều theo cân nặng tới 52 tuần điều trị, sự tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở 2,6% (5/192) số bệnh nhân, trong số này có 4 người có dùng cùng các chất ức chế miễn dịch ở thời điểm ban đầu.

Trong những thử nghiệm đối chứng Pha 3 của Humira trên những bệnh nhân vẩy nến thể mảng với thời gian kiểm chứng từ 12 đến 24 tuần, sự tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở 1,8% số bệnh nhân điều trị với Humira và 1,8% bệnh nhân nhóm đối chứng.

Không có sự tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra trong thử nghiệm Pha 3 của Humira ở bệnh nhân có vẩy nến thể mảng.

Trong những thử nghiệm đối chứng của Humira (liều ban đầu 160 mg ở Tuần 0 và 80 mg ở Tuần 2, theo sau với 40 mg mỗi tuần bắt đầu từ Tuần 4) ở bệnh nhân viêm tuyến mồ hôi móng mũ với thời gian kiểm chứng từ 12 đến 16 tuần, sự tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở 0,3% bệnh nhân điều trị với Humira và 0,6% bệnh nhân nhóm đối chứng.

Trong những thử nghiệm đối chứng của Humira (liều ban đầu 80 mg ở Tuần 0, theo sau với 40 mg mỗi 2 tuần bắt đầu từ Tuần 1) ở bệnh nhân trưởng thành có viêm màng bồ đào tới 80 tuần với thời gian dùng thuốc trung vị là 166,5 ngày và 105,0 ngày tương ứng với nhóm bệnh nhân điều trị với Humira và nhóm bệnh nhân đối chứng, sự tăng ALT  $\geq 3 \times$  ULN xảy ra ở 2,4 % nhóm bệnh nhân điều trị với Humira và 2,4% bệnh nhân nhóm đối chứng.

Xuyên suốt tất cả các chỉ định ở những bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng có tăng ALT thì không có triệu chứng và hầu hết các ca này sự tăng chỉ là thoáng qua và hồi phục khi tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, đã có những báo cáo sau lưu hành về suy gan cũng như những rối loạn chức năng gan ít nghiêm trọng hơn có thể diễn tiến đến suy gan, như viêm gan, bao gồm cả viêm gan tự miễn ở bệnh nhân điều trị với adalimumab.

#### **Điều trị đồng thời với azathioprine /6-mercaptopurine**

Trong những nghiên cứu bệnh Crohn ở người lớn, tỷ lệ mắc phải cao hơn của các biến cố bất lợi liên quan đến những nhiễm trùng nghiêm trọng và ác tính được thấy khi kết hợp Humira và azathioprine/6-mercaptopurine so với dùng đơn độc Humira.

#### **Báo cáo những phản ứng bất lợi nghi ngờ:**

Việc báo cáo những phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là quan trọng. Những báo cáo cho phép giám sát liên tục việc cân bằng lợi ích/nguy cơ của chế phẩm thuốc. Những chuyên gia y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ những phản ứng bất lợi nghi ngờ thông qua hệ thống báo cáo quốc gia.

#### QUA LIEU

Không một độc tính giới hạn liều nào được quan sát trong những thử nghiệm lâm sàng. Mức liều cao nhất được đánh giá là chế độ đa liều tiêm tĩnh mạch 10 mg/kg, cao hơn mức liều khuyến cáo xấp xỉ 15 lần.

#### ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất ức chế miễn dịch, chất ức chế yếu tố hoại tử u alpha (TNF- $\alpha$ ).

Mã ATC: L04AB04.

#### Cơ chế tác dụng:

Adalimumab gắn đặc hiệu vào TNF và trung hòa chức năng sinh học của TNF bằng cách khóa sự tương tác với các thụ thể bề mặt tế bào TNF p55 và p75.

Adalimumab cũng điều hòa những đáp ứng sinh học được gây ra hoặc được điều hòa bởi TNF, bao gồm sự thay đổi trong mức độ phân tử kết dính chịu trách nhiệm cho sự di chuyển của bạch cầu (ELAM-1, VCAM-1 và ICAM-1 với một nồng độ ức chế 50% IC<sub>50</sub> là 0,1 đến 0,2 nM).

#### Tác dụng dược lực

Sau khi điều trị với Humira, một sự giảm nhanh chóng nồng độ chất phản ứng trong pha cấp của viêm (CRP và tốc độ lắng hồng cầu ESR) và cytokine huyết thanh (IL-6) được quan sát thấy, so với mức cơ bản ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Nồng độ huyết thanh của matrix metalloproteinases (MMP-1 và MMP-3) tạo sự tái cấu trúc mô, chịu trách nhiệm cho sự hủy sụn cũng giảm đi sau khi dùng Humira. Bệnh nhân điều trị với Humira thường có sự cải thiện về những dấu hiệu huyết học của viêm mạn tính.

Một sự giảm nhanh nồng độ CRP cũng được quan sát thấy ở bệnh nhân viêm đa khớp tự phát thiếu niên, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng và viêm tuyến mô hôi mưng mủ sau khi điều trị với Humira. Ở bệnh nhân Crohn quan sát thấy được sự giảm số lượng những tế bào biểu hiện những dấu chứng viêm ở đại tràng, bao gồm một sự giảm có ý nghĩa sự biểu hiện TNF $\alpha$ .

#### Hiệu quả và an toàn lâm sàng

##### Viêm khớp dạng thấp

Humira được đánh giá ở hơn 3000 bệnh nhân trong tất cả những thử nghiệm lâm sàng về bệnh viêm khớp dạng thấp. Hiệu quả và an toàn được đánh giá trong 5 thử nghiệm lâm sàng đối chứng, ngẫu nhiên, mù đôi và một số bệnh nhân được điều trị cho đến 120 tháng. Sự đau tại chỗ tiêm khi dùng Humira 40 mg/0,4 ml được đánh giá qua hai nghiên cứu cắt ngang hai chu kỳ, ngẫu nhiên, đối chứng hoạt chất, mù đơn.

Nghiên cứu viêm khớp dạng thấp I đánh giá 271 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoạt động thể trung bình đến nặng, ít nhất 18 tuổi, đã thất bại với ít nhất một thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh và hiệu quả điều trị không đủ với liều methotrexate từ 12,5 đến 25 mg (10 mg nếu không dung nạp với methotrexate) mỗi tuần và liều methotrexate của những bệnh nhân này giữ nguyên từ 10 đến 25 mg mỗi tuần. Liều 20, 40, 80 mg Humira hoặc giả được dùng mỗi 2 tuần trong vòng 24 tuần.

Nghiên cứu viêm khớp dạng thấp II đánh giá 544 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoạt động thể trung bình đến nặng, ít nhất 18 tuổi, đã thất bại với ít nhất một thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh. Liều 20 hoặc 40 mg Humira được dùng tiêm dưới da mỗi 2 tuần với giả được dùng xen kẽ hoặc mỗi tuần trong vòng 26 tuần, giả được dùng mỗi tuần với cùng khoảng thời gian tương tự. Không một thuốc chống thấp khớp thay đổi diễn tiến bệnh nào khác được cho phép.

Nghiên cứu viêm khớp dạng thấp III đánh giá 619 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoạt động thể trung bình đến nặng, ít nhất 18 tuổi, đáp ứng không hiệu quả với methotrexate ở liều từ 12,5 đến 25 mg hoặc không dung nạp với liều 10 mg methotrexate mỗi tuần. Có 3 nhóm trong nghiên cứu này. Nhóm đầu tiên tiêm giả được mỗi tuần trong 52 tuần. Nhóm thứ 2 dùng 20 mg Humira mỗi tuần trong vòng 52 tuần. Nhóm thứ ba dùng 40 mg Humira mỗi 2 tuần, tiêm giả được xen kẽ. Khi kết thúc 52 tuần đầu tiên, 457 bệnh nhân tham gia vào pha nhân mở mở rộng trong đó 40 mg Humira/MTX được sử dụng mỗi 2 tuần trong suốt 10 năm.

Nghiên cứu viêm khớp dạng thấp IV chủ yếu đánh giá độ an toàn với 636 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp hoạt động thể trung bình đến nặng, ít nhất 18 tuổi. Bệnh nhân hoặc chưa được điều trị với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh hoặc được tiếp tục liệu trình thuốc chống viêm khớp hiện có miễn là liệu trình đó ổn định trong vòng ít nhất 28 ngày. Liệu trình này bao gồm methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine và/hoặc muối vàng. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng 40 mg Humira hoặc giả được mỗi 2 tuần trong vòng 24 tuần.

Nghiên cứu viêm khớp dạng thấp V đánh giá 799 bệnh nhân chưa dùng methotrexate, trưởng thành có viêm khớp dạng thấp hoạt động mức độ trung bình đến nặng (thời gian bệnh trung bình ít hơn 9 tháng). Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả của nhánh Humira 40 mg mỗi 2 tuần kết hợp với methotrexate, nhánh Humira 40 mg mỗi 2 tuần đơn trị và nhánh methotrexate đơn trị trong việc giảm dấu hiệu và triệu chứng và tốc độ diễn tiến của việc hủy khớp trong viêm khớp dạng thấp trong vòng 104 tuần. Khi kết thúc 104 tuần đầu tiên, 497 bệnh nhân tham gia vào pha nhân mở mở rộng trong đó 40 mg Humira được sử dụng mỗi 2 tuần trong suốt 10 năm.

Nghiên cứu viêm khớp dạng thấp VI và VII mỗi nghiên cứu đánh giá 60 bệnh nhân có viêm khớp dạng thấp tiến triển mức độ trung bình đến nặng, ít nhất 18 tuổi. Bệnh nhân được tuyển có thể đang sử dụng Humira 40mg/0,8 ml và đánh giá mức độ đau trung bình tại chỗ tiêm ít nhất là 3 cm (từ 0 – 10 cm VAS) hoặc chưa sử dụng chế phẩm sinh học và đang bắt đầu với Humira 40 mg/0,8 ml

Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để dùng liều đơn Humira 40 mg/0,8 ml hoặc Humira 40 mg/0,4 ml, theo sau bởi liều tiêm đơn của nhóm đối chứng trong lần tiêm kế tiếp.

th

Tiêu chí chính trong nghiên cứu RA I, II và III và tiêu chí phụ trong nghiên cứu RA IV là phần trăm bệnh nhân đạt được mức đáp ứng ACR 20 ở Tuần 24 và 26. Tiêu chí chính trong nghiên cứu RA V là phần trăm bệnh nhân đạt được mức đáp ứng ACR 50 ở Tuần 52. Nghiên cứu RA III và V có thêm một tiêu chí chính ở tuần 52 là làm chậm tiến triển bệnh (được xác định dựa trên kết quả X-quang). Nghiên cứu RA III cũng có một tiêu chí chính là sự thay đổi về chất lượng cuộc sống. Tiêu chí chính trong nghiên cứu RA VI và VII là đau tại chỗ tiêm ngay sau lúc tiêm, đo bởi 0-10 cm VAS (thang điểm thị giác tương đồng).

#### Đáp ứng ACR

Phần trăm của bệnh nhân được điều trị với Humira đạt được đáp ứng ACR 20, 50, 70 là nhất quán qua các nghiên cứu RA I, II, III. Kết quả của việc dùng 40 mg mỗi 2 tuần được tổng kết trong Bảng 7.

**Bảng 7 Đáp ứng ACR trong những thử nghiệm đối chứng giả được (Phần trăm bệnh nhân)**

| Đáp ứng  | Nghiên cứu RA I                      |                                                | Nghiên cứu RA II |                              | Nghiên cứu RA III                  |                                                 |
|----------|--------------------------------------|------------------------------------------------|------------------|------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|
|          | Placebo/<br>MTX <sup>c</sup><br>n=60 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n=63 | Placebo<br>n=110 | Humira <sup>b</sup><br>n=113 | Placebo/ MTX <sup>c</sup><br>n=200 | Humira <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup><br>n=207 |
| ACR 20   |                                      |                                                |                  |                              |                                    |                                                 |
| 6 tháng  | 13,3%                                | 65,1%                                          | 19,1%            | 46,0%                        | 29,5%                              | 63,3%                                           |
| 12 tháng | NA                                   | NA                                             | NA               | NA                           | 24,0%                              | 58,9%                                           |
| ACR 50   |                                      |                                                |                  |                              |                                    |                                                 |
| 6 tháng  | 6,7 %                                | 52,4%                                          | 8,2%             | 22,1%                        | 9,5%                               | 39,1%                                           |
| 12 tháng | NA                                   | NA                                             | NA               | NA                           | 9,5%                               | 41,5%                                           |
| ACR 70   |                                      |                                                |                  |                              |                                    |                                                 |
| 6 tháng  | 3,3%                                 | 23,8%                                          | 1,8%             | 12,4%                        | 2,5%                               | 20,8%                                           |
| 12 tháng | NA                                   | NA                                             | NA               | NA                           | 4,5%                               | 23,2%                                           |

<sup>a</sup> Nghiên cứu RA I ở 24 tuần, Nghiên cứu RA II ở 26 tuần và nghiên cứu RA III ở 24 và 52 tuần

<sup>b</sup> b 40mg Humira được dùng mỗi hai tuần

<sup>c</sup> c MTX

\*\*p < 0.01, Humira so với giả được

Trong nghiên cứu RA từ I-IV, tất cả những thành phần riêng lẻ của tiêu chuẩn đáp ứng ACR (số lượng khớp đau và sưng, bác sĩ và bệnh nhân đánh giá hoạt động bệnh và đau, chỉ số tàn tật (HAQ), và chỉ số CRP (mg/dl)) cải thiện trong vòng 24 hay 26 tuần so với giả được. Trong nghiên cứu RA III, những cải thiện này được duy trì trong suốt 52 tuần.

Trong nghiên cứu mở rộng nhân mở của nghiên cứu RA III, đa số bệnh nhân đã có đáp ứng ACR sẽ duy trì đáp ứng này khi theo dõi trong vòng 10 năm. Với 207 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị với Humira mỗi 2 tuần, 114 bệnh nhân tiếp tục với Humira 40mg mỗi 2 tuần trong vòng 5 năm. Trong số này, 86 bệnh nhân (75,4%) có đáp ứng ACR 20, 72 bệnh nhân (63,2%) có đáp ứng ACR 50, và 41 bệnh nhân (36%) có đáp ứng ACR 70. Với 207 bệnh nhân, 81 người tiếp tục điều trị với 40mg mỗi 2 tuần trong vòng 10 năm. Trong số đó, 64 bệnh nhân (79,0%) có đáp ứng ACR 20, 56 bệnh nhân (69,1%) có đáp ứng ACR 50, và 43 bệnh nhân (53,1%) có đáp ứng ACR 70.

Trong nghiên cứu RA IV, đáp ứng ACR 20 của bệnh nhân điều trị với Humira kết hợp với chăm sóc tiêu chuẩn thì tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân điều trị bằng giả được kết hợp chăm sóc tiêu chuẩn.

Trong nghiên cứu RA I-IV, bệnh nhân điều trị với Humira đạt đáp ứng ACR 20 và 50 sớm ngay từ tuần 1 tới tuần 2, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê so với giả được.

Trong nghiên cứu RA V với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn sớm, chưa được điều trị với methotrexate, kết hợp điều trị giữa Humira và methotrexate dẫn đến việc đáp ứng ACR nhanh hơn và mạnh hơn so với methotrexate đơn trị và Humira đơn trị ở Tuần 52 và đáp ứng được kéo dài tới tuần 104 (xem Bảng 8).

**Bảng 8 Đáp ứng ACR trong nghiên cứu RA V (phần trăm bệnh nhân)**

| Đáp ứng  | MTX<br>n=257 | Humira<br>n=274 | Humira/MTX<br>n=268 | Giá trị p <sup>a</sup> | Giá trị p <sup>b</sup> | Giá trị p <sup>c</sup> |
|----------|--------------|-----------------|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| ACR 20   |              |                 |                     |                        |                        |                        |
| Tuần 52  | 62,6%        | 54,4%           | 72,8%               | 0,013                  | < 0,001                | 0,043                  |
| Tuần 104 | 56,0%        | 49,3%           | 69,4%               | 0,002                  | < 0,001                | 0,140                  |
| ACR 50   |              |                 |                     |                        |                        |                        |
| Tuần 52  | 45,9%        | 41,2%           | 61,6%               | < 0,001                | < 0,001                | 0,317                  |
| Tuần 104 | 42,8%        | 36,9%           | 59,0%               | < 0,001                | < 0,001                | 0,162                  |
| ACR 70   |              |                 |                     |                        |                        |                        |
| Tuần 52  | 27,2%        | 25,9%           | 45,5%               | < 0,001                | < 0,001                | 0,656                  |
| Tuần 104 | 28,4%        | 28,1%           | 46,6%               | < 0,001                | < 0,001                | 0,864                  |

a. Giá trị p có từ so sánh cặp đôi methotrexate đơn trị liệu và kết hợp Humira/methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

b. Giá trị p có từ so sánh cặp đôi Humira đơn trị liệu và kết hợp Humira/methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

c. Giá trị p có từ so sánh cặp đôi Humira đơn trị liệu và methotrexate đơn trị liệu sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

Trong nghiên cứu nhân mô mở rộng cho nghiên cứu RA V, tỷ lệ đáp ứng ACR được duy trì khi theo dõi tới 10 năm. Trong số 542 bệnh nhân được ngẫu nhiên dùng Humira 40 mg mỗi hai tuần, 170 bệnh nhân tiếp tục với Humira 40 mg mỗi hai tuần trong 10 năm. Trong số đó, 154 bệnh nhân (90,6%) có đáp ứng ACR 20; 127 bệnh nhân (74,7%) có đáp ứng ACR 50 và 102 bệnh nhân (60,0%) có đáp ứng ACR 70.

Ở Tuần 52, 42,9% bệnh nhân dùng kết hợp Humira/methotrexate đạt được sự lui bệnh lâm sàng (DAS28 (CRP) < 2,6) so với 20,6% ở bệnh nhân dùng methotrexate đơn trị liệu và 23,4% bệnh nhân dùng Humira đơn trị liệu. Kết hợp Humira/methotrexate thì vượt trội về mặt lâm sàng và thống kê so với methotrexate đơn trị (p< 0,001) và Humira đơn trị (p<0,001) trong việc đạt được sự lui bệnh ở những người được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp thể trung bình đến nặng. Sự đáp ứng trong cả hai nhánh đơn trị là tương tự nhau (p=0,447). Trong số 342 đối tượng ban đầu được chọn ngẫu nhiên đối với liệu pháp đơn trị liệu Humira hoặc liệu pháp phối hợp Humira/methotrexate, những người đã tham gia nghiên cứu mở rộng nhân mô, 171 đối tượng đã hoàn thành 10 năm điều trị với Humira. Trong số đó, 109 đối tượng (63,7%) được báo cáo là đạt lui bệnh trong 10 năm.

#### Đáp ứng hình ảnh học

Trong nghiên cứu RA III, khi bệnh nhân được điều trị với Humira có thời gian viêm khớp dạng thấp trung bình xấp xỉ 11 năm, sự phá hủy cấu trúc khớp được đánh giá về mặt hình ảnh học và biểu thị ra thành sự thay đổi trong thang điểm TSS cải tiến và các thành phần của nó, thang điểm bào mòn và thang điểm hẹp khe khớp. Bệnh nhân điều trị bằng Humira/methotrexate ít có tiến triển về hình ảnh học một cách có ý nghĩa hơn so với bệnh nhân methotrexate đơn trị ở 6 tháng và 12 tháng (xem **Bảng 9**).

Trong nghiên cứu nhân mô mở rộng của nghiên cứu RA III, sự giảm trong tốc độ tiến triển của việc phá hủy cấu trúc được duy trì trong 8 và 10 năm trong một nhóm bệnh nhân. Ở mốc 8 năm, 81 trong số 207 bệnh nhân được điều trị ban đầu với 40mg Humira mỗi hai tuần được đánh giá về mặt hình ảnh học. Trong số đó, 48 bệnh nhân không thể hiện sự tiến triển trong việc phá hủy cấu trúc, được xác định bởi sự thay đổi điểm số mTSS so với mức ban đầu không quá 0,5. Ở mốc 10 năm, 79 trong số 207 bệnh nhân được điều trị ban đầu với 40mg Humira mỗi 2 tuần được đánh giá về mặt hình ảnh. Trong số đó, 40 bệnh nhân không thể hiện sự tiến triển trong việc phá hủy cấu trúc, được xác định bằng sự thay đổi điểm số TSS cải tiến so với mức ban đầu không quá 0,5.

**Bảng 9 Trung Bình thay đổi Về Hình Ảnh Chụp X Quang Qua 12 Tháng Trong Nghiên Cứu RA III**

|                                   | Giá được/<br>MTX <sup>a</sup> | Humira/MTX<br>40 mg mỗi 2 tuần | Giá được/MTX-<br>Humira/MTX<br>(Khoảng tin cậy<br>95% <sup>b</sup> ) | Giá trị p            |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Tổng điểm Sharp                   | 2,7                           | 0,1                            | 2,6 (1,4, 3,8)                                                       | < 0,001 <sup>c</sup> |
| Điểm số<br>bào mòn xương          | 1,6                           | 0,0                            | 1,6 (0,9, 2,2)                                                       | < 0,001              |
| Điểm số hẹp khe khớp <sup>d</sup> | 1,0                           | 0,1                            | 0,9 (0,3, 1,4)                                                       | 0,002                |

<sup>a</sup>methotrexate

<sup>b</sup>95% khoảng tin cậy cho sự khác nhau về điểm số thay đổi giữa methotrexate và Humira

<sup>c</sup>Dựa vào sự phân tích thứ bậc

<sup>d</sup>Hẹp khe khớp

Trong nghiên cứu RA V, tổn thương cấu trúc khớp đã được đánh giá bằng hình ảnh chụp X quang và được thể hiện bằng sự thay đổi trong Tổng Điểm Sharp cải tiến (xem **Bảng 10**).

**Bảng 10 Trung Bình Thay Đổi Về Hình Ảnh Chụp X Quang Ở Tuần 52 Trong Nghiên Cứu RA V**

*ts*

|                             | MTX<br>n=257<br>(95% khoảng<br>tin cậy) | Humira<br>n=274<br>(95% khoảng<br>tin cậy) | Humira/MTX<br>n=268<br>(95% khoảng<br>tin cậy) | Giá trị p <sup>a</sup> | Giá trị p <sup>b</sup> | Giá trị p <sup>c</sup> |
|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Tổng Điểm Sharp             | 5,7 (4,2-7,3)                           | 3,0 (1,7-4,3)                              | 1,3 (0,5-2,1)                                  | < 0,001                | 0,0020                 | < 0,001                |
| Điểm số<br>bào mòn<br>xương | 3,7 (2,7-4,7)                           | 1,7 (1,0-2,4)                              | 0,8 (0,4-1,2)                                  | < 0,001                | 0,0082                 | < 0,001                |
| Điểm số hẹp<br>khe khớp     | 2,0 (1,2-2,8)                           | 1,3 (0,5-2,1)                              | 0,5 (0-1,0)                                    | < 0,001                | 0,0037                 | 0,151                  |

<sup>a</sup> Giá trị p có từ sự so sánh từng cặp giữa đơn liệu pháp methotrexate và liệu pháp kết hợp Humira/methotrexate bằng cách dùng phép kiểm Mann-Whitney U.

<sup>b</sup> Giá trị p có từ sự so sánh từng cặp giữa đơn liệu pháp Humira và liệu pháp kết hợp Humira/methotrexate bằng cách dùng phép kiểm Mann-Whitney U.

<sup>c</sup> Giá trị p có từ sự so sánh từng cặp giữa đơn liệu pháp Humira và đơn liệu pháp methotrexate bằng cách dùng phép kiểm Mann-Whitney U.

Tiếp theo 52 tuần và 104 tuần điều trị, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân không có sự tiến triển (thay đổi tính từ lúc ban đầu của Tổng Điểm Sharp cải tiến  $\leq 0,5$ ) của liệu pháp kết hợp Humira/methotrexate (lần lượt là 63,8% và 61,2%) cao hơn có ý nghĩa so với đơn trị liệu methotrexate (lần lượt là 37,4% và 33,5%,  $p < 0,001$ ) và đơn trị liệu Humira (lần lượt là 50,7%,  $p < 0,002$  và 44,5%,  $p < 0,001$ ).

Trong nghiên cứu mở rộng nhãn mở của nghiên cứu RA V, thay đổi trung bình so với ban đầu ở năm thứ 10 trong Tổng điểm Sharp cải tiến lần lượt là 10,8; 9,2 và 3,9 ở những bệnh nhân ban đầu được điều trị ngẫu nhiên đơn trị liệu methotrexate, đơn trị liệu Humira và kết hợp Humira/methotrexate. Tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân không có tiến triển hình ảnh học lần lượt là 31,3%; 23,7% và 36,7%.

#### Chất lượng cuộc sống và chức năng thể chất

Chất lượng cuộc sống và chức năng thể chất có liên quan đến sức khỏe đã được đánh giá bằng chỉ số tàn tật trong Bảng Câu Hỏi Đánh Giá Sức Khỏe (HAQ) trong 4 thử nghiệm ban đầu được đối chứng tốt và đầy đủ, đó là một tiêu chí lâm sàng chính định trước ở Tuần 52 trong nghiên cứu RA III. Tất cả các liệu dùng/ lịch trình dùng thuốc của Humira trong cả 4 nghiên cứu đều cho thấy một sự cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê về chỉ số tàn tật trong HAQ kể từ lúc ban đầu đến Tháng 6 so với giả dược và kết quả tương tự cũng được nhận thấy ở Tuần 52 trong nghiên cứu RA III. Kết quả từ Bảng Khảo Sát Hiện Trạng Sức Khỏe Ngắn Gọn (SF 36) cho tất cả các liệu dùng/ lịch trình dùng thuốc của Humira trong cả 4 nghiên cứu cũng hỗ trợ cho những kết quả này, những điểm số tóm tắt về sức khỏe thể chất (PCS) đều có ý nghĩa thống kê, cũng như các điểm số về sức sống và đau có ý nghĩa thống kê cho liệu dùng 40 mg mỗi 2 tuần. Sự mệt mỏi giảm đi có ý nghĩa thống kê mà được đo bằng sự đánh giá chức năng theo điểm số về liệu pháp điều trị bệnh mạn tính (FACIT) cũng được nhận thấy trong cả 3 nghiên cứu đã được đánh giá (nghiên cứu RA I, II, III).

Trong nghiên cứu RA III, hầu hết các bệnh nhân đã có sự cải thiện về chức năng thể chất và được tiếp tục điều trị đã duy trì sự cải thiện suốt tuần thứ 520 (120 tháng) của nghiên cứu nhãn mở. Sự cải thiện chất lượng cuộc sống được đo lường đến tuần thứ 156 (36 tháng) và sự cải thiện được duy trì suốt thời gian đó.

Trong nghiên cứu RA V, sự cải thiện về chỉ số tàn tật trong HAQ và thành phần về thể chất của SF 36 đã cho thấy một sự cải thiện tốt hơn ( $p < 0,001$ ) cho liệu pháp kết hợp Humira/methotrexate so với đơn trị liệu methotrexate và đơn trị liệu Humira ở Tuần 52, và đã được duy trì đến Tuần 104. Trong số 250 đối tượng đã hoàn thành nghiên cứu mở rộng nhãn mở, cải thiện chức năng thể chất được duy trì qua 10 năm điều trị.

#### Đau ở vị trí tiêm

Trong nghiên cứu RA VI và VII gộp bắt chéo, một sự khác nhau có ý nghĩa thống kê về phản ứng đau nơi tiêm ngay sau khi tiêm thuốc đã được quan sát thấy giữa Humira 40 mg/0,8 ml và Humira 40 mg/0,4 ml (VAS trung bình là 3,7 cm so với 1,2 cm, thang đo 0-10 cm,  $P < 0,001$ ). Điều này biểu thị sự giảm xuống trung vị 84% về phản ứng đau nơi tiêm.

#### Viêm khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên (JIA)

##### Viêm đa khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên (pJIA)

An toàn và hiệu quả của Humira được đánh giá qua 2 nghiên cứu (pJIA I và II) ở những trẻ em bị viêm đa khớp dạng hoạt động hoặc viêm đa khớp tự phát đang diễn tiến ở thanh thiếu niên, mà có nhiều kiểu khởi phát (hầu hết là viêm đa khớp có yếu tố thấp âm tính hoặc dương tính và thể viêm ít khớp kéo dài).

##### pJIA I

An toàn và hiệu quả của Humira được đánh giá qua một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song ở 171 trẻ em (4-17 tuổi) bị viêm đa khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên. Trong giai đoạn nhãn mở dẫn nhập (OL LI), bệnh nhân đã được phân tầng theo 2 nhóm, được điều trị có hoặc không sử dụng MTX (methotrexate). Những bệnh nhân trong nhóm không sử dụng MTX hoặc là đã không sử dụng hoặc là đã ngưng MTX ít nhất 2 tuần trước khi cho sử dụng thuốc nghiên cứu.

HS

Những bệnh nhân vẫn duy trì sử dụng liều dùng ổn định NSAIDS và hoặc prednisolon ( $\leq 0,2$  mg/kg/ngày hoặc tối đa 10 mg/ngày). Trong giai đoạn OL LI, tất cả bệnh nhân sử dụng liều 24 mg/m<sup>2</sup> cho đến liều tối đa là 40 mg Humira mỗi 2 tuần trong 16 tuần. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi và liều sử dụng tối thiểu, trung vị và tối đa trong giai đoạn OL LI thì được trình bày theo **Bảng 11**.

**Bảng 11 Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi và liều adalimumab đã sử dụng trong giai đoạn nhân mở dẫn nhập**

| Nhóm tuổi      | Số lượng bệnh nhân lúc ban đầu (%) | Liều dùng tối thiểu, trung vị và tối đa |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------------------|
| 4 đến 7 tuổi   | 31 (18,1)                          | 10, 20 và 25 mg                         |
| 8 đến 12 tuổi  | 71 (41,5)                          | 20, 25 và 40 mg                         |
| 13 đến 17 tuổi | 69 (40,4)                          | 25, 40 và 40 mg                         |

Những bệnh nhân biểu hiện đáp ứng ACR 30 về nhi khoa ở Tuần 16 thì thích hợp để được phân ngẫu nhiên vào pha mù đôi (DB) và đã được sử dụng hoặc là Humira 24 mg/m<sup>2</sup> đến liều tối đa 40 mg, hoặc giả được mỗi 2 tuần cho đến thêm 32 tuần nữa hoặc cho đến khi bệnh bùng phát. Tiêu chuẩn của sự bùng phát bệnh được định nghĩa là tình trạng xấu đi  $\geq 30\%$  so với ban đầu đối với  $\geq 3$  trong 6 tiêu chuẩn điểm ACR về nhi khoa,  $\geq 2$  khớp viêm hoạt động, và sự cải thiện  $> 30\%$  ở không nhiều hơn 1 trong 6 tiêu chuẩn. Sau 32 tuần hoặc lúc bệnh bùng phát, các bệnh nhân này là thích hợp để thu nhận vào giai đoạn mở rộng nhân mở.

**Bảng 12 Đáp Ứng ACR 30 Về Nhi Khoa trong nghiên cứu JIA**

|                                                                  |                         |                            |                    |                            |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|
| Phân tầng                                                        | MTX                     |                            | Không sử dụng MTX  |                            |
| Giai đoạn                                                        |                         |                            |                    |                            |
| OL-LI 16 tuần                                                    |                         |                            |                    |                            |
| Đáp ứng ACR 30 về nhi khoa (n/N)                                 | 94,1% (80/85)           |                            | 74,4% (64/86)      |                            |
| Kết cục hiệu quả                                                 |                         |                            |                    |                            |
| 32 tuần mù đôi                                                   | Humira /MTX<br>(N = 38) | Giả dược/ MTX<br>(N = 37)  | Humira<br>(N = 30) | Giả dược<br>(N = 28)       |
| Bệnh bùng phát vào thời điểm cuối của 32 tuần <sup>a</sup> (n/N) | 36,8% (14/38)           | 64,9% (24/37) <sup>b</sup> | 43,3% (13/30)      | 71,4% (20/28) <sup>c</sup> |
| Thời gian trung vị bệnh bùng phát                                | > 32 tuần               | 20 tuần                    | > 32 tuần          | 14 tuần                    |

<sup>a</sup> Đáp ứng ACR 30/50/70 về nhi khoa ở Tuần 48 tốt hơn đáng kể so với các bệnh nhân sử dụng giả được.

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

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

Trong số những bệnh nhân mà có đáp ứng ở Tuần 16 (n=144), đáp ứng ACR 30/50/70/90 về nhi khoa được duy trì cho tới 6 năm trong giai đoạn mở rộng nhân mở đối với bệnh nhân sử dụng Humira trong suốt nghiên cứu. Trong tất cả 19 bệnh nhân, có 11 bệnh nhân trong nhóm 4 đến 12 tuổi ở thời điểm ban đầu và 8 bệnh nhân trong nhóm 13 đến 17 tuổi ở thời điểm ban đầu đã được điều trị trong 6 năm hoặc lâu hơn.

Đáp ứng tổng thể nhìn chung là tốt hơn và có một vài bệnh nhân đã phát triển thêm kháng thể khi điều trị bằng liệu pháp kết hợp Humira và MTX so với chỉ sử dụng Humira đơn độc. Sau khi xem xét những kết quả này, Humira được khuyến cáo nên sử dụng kết hợp với MTX và dùng đơn trị liệu khi bệnh nhân không thích hợp để sử dụng MTX (xem mục **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

#### pJIA II

An toàn và hiệu quả của Humira được đánh giá trong một nghiên cứu nhân mở, đa trung tâm ở 32 ở trẻ em (2 - < 4 tuổi hoặc  $\geq 4$  tuổi và có cân nặng < 15 kg) bị viêm đa khớp tự phát dạng hoạt động ở thanh thiếu niên mức độ vừa đến nặng. Các bệnh nhân đã nhận được liều Humira 24 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể cho đến liều tối đa là 20 mg mỗi 2 tuần, là liều đơn tiềm dưới da trong thời gian ít nhất 24 tuần. Trong suốt nghiên cứu, hầu hết bệnh nhân đã dùng MTX đồng thời, bệnh nhân dùng corticosteroids hoặc NSAIDs đồng thời ít hơn.

Tiếp cận dữ liệu cho thấy, ở Tuần 12 và Tuần 24, đáp ứng ACR 30 về nhi khoa lần lượt là 93,5% và 90,0%. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có đáp ứng ACR 50/70/90 về nhi khoa ở Tuần 12 và Tuần 24 lần lượt là 90,3%/61,3%/38,7% và 83,3%/73,3%/36,7%. Trong số những đối tượng đã đáp ứng (ACR 30 về nhi khoa) ở Tuần 24 (n=27 trong số 30 bệnh nhân), đáp ứng ACR 30 về nhi khoa được duy trì cho đến 60 tuần trong giai đoạn nhân mở mở rộng ở những bệnh nhân mà sử dụng Humira trong suốt khoảng thời gian này. Một cách tổng thể, có 20 đối tượng nghiên cứu đã được điều trị trong 60 tuần hoặc lâu hơn.

#### Viêm khớp thể viêm điểm bám gân

An toàn và hiệu quả của Humira được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi ở 46 bệnh nhân nhi (6 đến 17 tuổi) bị viêm khớp thể viêm điểm bám gân mức độ vừa. Các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận liều Humira 24 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể (BSA) cho đến liều tối đa 40 mg, hoặc giả được mỗi 2 tuần trong 12 tuần.

*Handwritten signature*

Giai đoạn mù đôi được theo sau giai đoạn nhãn mờ (OL), trong giai đoạn này bệnh nhân đã nhận liều 24 mg/m<sup>2</sup> BSA của Humira cho đến liều tối đa 40 mg mỗi 2 tuần, tiêm dưới da thêm 192 tuần nữa.

Tiêu chí chính là thay đổi tỉ lệ phần trăm tính từ lúc ban đầu đến Tuần 12 ở số các khớp viêm (sưng không phải do dị dạng hoặc mất cử động khớp cộng với đau khớp, và/hoặc ấn đau), phần trăm giảm trung bình là -62,6% (phần trăm thay đổi trung vị -88,9%) ở những bệnh nhân sử dụng Humira so với -11% (phần trăm thay đổi trung vị -50,0%) ở những bệnh nhân sử dụng giả được. Sự cải thiện về số các khớp viêm được duy trì trong suốt giai đoạn nhãn mờ đến Tuần 156 cho đến 26 trong 31 (84%) bệnh nhân trong nhóm tiếp tục sử dụng Humira trong nghiên cứu.

Mặc dù không có ý nghĩa thống kê đáng kể nhưng phần lớn bệnh nhân đã thể hiện sự cải thiện lâm sàng về các tiêu chí lâm sàng phụ như số điểm bầm gân viêm, tổng số khớp đau (TJC), tổng số khớp sưng (SJC), đáp ứng ACR 50 về nhi khoa, và đáp ứng ACR 70 về nhi khoa.

#### Viêm khớp cột sống thể trục

#### Viêm cột sống dính khớp (AS)

Liều Humira 40 mg mỗi 2 tuần được đánh giá ở 393 bệnh nhân trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi 24 tuần, có đối chứng với giả được ở những bệnh nhân bị viêm cột sống dính khớp hoạt động (điểm ban đầu trung bình của độ hoạt động bệnh [Chỉ Số Độ Hoạt Động Của Bệnh Viêm Cột Sống Dính Khớp (BASDAI)] là 6,3 ở cả 2 nhóm), mà thiếu đáp ứng với liệu pháp điều trị thường quy. 79 (20,1%) bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng thuốc chống thấp khớp thay đổi diễn tiến bệnh và 37 (9,4%) bệnh nhân được điều trị đồng thời bằng glucocorticoids. Giai đoạn lâm sàng được theo sau bởi giai đoạn nhãn mờ, trong suốt giai đoạn này các bệnh nhân đã sử dụng liều Humira 40 mg mỗi 2 tuần, tiêm dưới da cho đến thêm 28 tuần nữa. Những đối tượng (n=215, 54,7%) mà không đạt ASAS 20 ở Tuần 12, hoặc 16 hoặc 20 đã được cho ngưng adalimumab 40 mg nhãn mờ tiêm dưới da mỗi 2 tuần, và được điều trị về sau như những bệnh nhân không đáp ứng trong phân tích thống kê mù đôi.

Trong nghiên cứu lớn hơn AS I với 315 bệnh nhân, kết quả cho thấy một sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về dấu hiệu và triệu chứng của bệnh viêm cột sống dính khớp ở những bệnh nhân được điều trị bằng Humira so với giả được. Đáp ứng có ý nghĩa được quan sát thấy lần đầu tiên ở Tuần 2 và được duy trì trong suốt 24 tuần (Bảng 13).

**Bảng 13 Đáp Ứng về Hiệu quả Trong Nghiên Cứu AS Có Đối Chứng Với Giả Được – Nghiên cứu I**  
**Sự Giảm Bớt Dấu hiệu Và Triệu Chứng Bệnh**

| Đáp ứng                | Giả được<br>N=107 | Humira<br>N=208 |
|------------------------|-------------------|-----------------|
| ASAS <sup>a</sup> 20   |                   |                 |
| Tuần 2                 | 16%               | 42%***          |
| Tuần 12                | 21%               | 58%***          |
| Tuần 24                | 19%               | 51%***          |
| ASAS 50                |                   |                 |
| Tuần 2                 | 3%                | 16%***          |
| Tuần 12                | 10%               | 38%***          |
| Tuần 24                | 11%               | 35%***          |
| ASAS 70                |                   |                 |
| Tuần 2                 | 0%                | 7%**            |
| Tuần 12                | 5%                | 23%***          |
| Tuần 24                | 8%                | 24%***          |
| BASDAI <sup>b</sup> 50 |                   |                 |
| Tuần 2                 | 4%                | 20%***          |
| Tuần 12                | 16%               | 45%***          |
| Tuần 24                | 15%               | 42%***          |

\*\*\*, \*\* Có ý nghĩa thống kê đáng kể tại p < 0,001, < 0,01 cho tất cả sự so sánh giữa Humira và giả được ở Tuần 2, 12 và 24

<sup>a</sup> Sự đánh giá trong viêm cột sống dính khớp

<sup>b</sup> Chỉ Số Độ Hoạt Động Của Bệnh Viêm Cột Sống Dính Khớp

Những bệnh nhân được điều trị bằng Humira có mức độ cải thiện tốt hơn đáng kể ở Tuần 12 và được duy trì cho đến Tuần 24 theo SF36 và Bảng Câu Hỏi Chất Lượng Cuộc Sống Bệnh Viêm Cột Sống Dính Khớp (ASQoL).

Chiều hướng tương tự (không phải tất cả đều có ý nghĩa thống kê đáng kể) đã được nhận thấy ở nghiên cứu AS II nhỏ hơn, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở 82 bệnh nhân trưởng thành bị viêm cột sống dính khớp hoạt động.

#### Viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên hình ảnh học về viêm cột sống dính khớp

Liều Humira 40 mg mỗi 2 tuần được đánh giá ở 185 bệnh nhân trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi 12 tuần, có đối chứng với giả được ở những bệnh nhân bị viêm khớp cột sống thể trục hoạt động không có bằng chứng trên hình ảnh học (điểm ban đầu trung bình của độ hoạt động bệnh [Chỉ Số Độ Hoạt Động Của Bệnh Viêm Cột Sống Dính Khớp (BASDAI)] là 6,4 cho những bệnh nhân được điều trị bằng Humira và 6,5 cho những bệnh nhân sử dụng giả được), mà đã thiếu đáp ứng hoặc không dung nạp với ≥ 1 NSAIDs, hoặc chống chỉ định với NSAIDs.

*Handwritten signature*

33 bệnh nhân (18%) được điều trị đồng thời bằng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi diễn tiến bệnh, và 146 bệnh nhân (79%) được điều trị với NSAIDs ở thời điểm ban đầu. Giai đoạn mù đôi được theo sau giai đoạn nhãn mờ, trong suốt giai đoạn này các bệnh nhân đã nhận liều Humira 40 mg mỗi 2 tuần, tiêm dưới da cho thêm 144 tuần nữa. Kết quả ở Tuần 12 cho thấy một sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về dấu hiệu và triệu chứng của bệnh viêm khớp cột sống thể trực hoạt động không có bằng chứng trên hình ảnh học ở những bệnh nhân được điều trị bằng Humira so với giả được (Bảng 14).

**Bảng 14 Đáp ứng về hiệu quả trong nghiên cứu viêm khớp cột sống thể trực đối chứng với giả được ở giai đoạn mù đôi tại Tuần 12**

|                                                       | Giả được<br>N=94 | Humira<br>N=91 |
|-------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                                  | 15%              | 36%***         |
| ASAS 20                                               | 31%              | 52%**          |
| ASAS 5/6                                              | 6%               | 31%***         |
| ASAS Sự thuyên giảm một phần                          | 5%               | 16%*           |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                | 15%              | 5%**           |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                | -0.3             | -1.0***        |
| ASDAS Bệnh không hoạt động                            | 4%               | 24%***         |
| hs-CRP <sup>f,g</sup>                                 | -0.3             | -4.7***        |
| SPARCC <sup>h</sup> MRI khớp cùng chậu <sup>d,i</sup> | -0.6             | -3.2**         |
| SPARCC MRI Cột sống <sup>d,j</sup>                    | -0.2             | -1.8**         |

<sup>a</sup> Sự đánh giá của Hiệp Hội Quốc Tế Về Viêm Khớp Cột Sống

<sup>b</sup> Chỉ Số Độ Hoạt Động Của Bệnh Viêm Cột Sống Dính Khớp Bath

<sup>c</sup> Điểm Số Độ Hoạt Động Của Bệnh Viêm Cột Sống Dính Khớp

<sup>d</sup> Mức độ thay đổi trung bình so với ban đầu

<sup>e</sup> n=91 giả được và n=87 Humira

<sup>f</sup> Protein phản ứng C Độ nhạy cảm cao (mg/L)

<sup>g</sup> n=73 giả được và n=70 Humira

<sup>h</sup> Hiệp Hội Nghiên Cứu Viêm Khớp Cột Sống Của Canada

<sup>i</sup> n=84 giả được và Humira

<sup>j</sup> n=82 giả được và n=85 Humira

\*\*\*, \*\*, \* Có ý nghĩa thống kê tại lần lượt là  $p < 0.001$ ;  $< 0.01$ , và  $< 0.05$ , tương ứng cho tất cả sự so sánh giữa Humira và giả được.

Trong giai đoạn mở rộng nhãn mờ, mức độ cải thiện về dấu hiệu và triệu chứng đã được duy trì cùng với liệu pháp Humira cho đến Tuần 156.

#### Sự ức chế viêm

Sự cải thiện có ý nghĩa của những biểu hiện viêm theo như đã đo được bằng hs-CRP và MRI ở khớp cùng chậu hai bên và cột sống đã được duy trì ở những bệnh nhân được điều trị bằng Humira lần lượt đến Tuần 156 và Tuần 104.

#### Chất lượng cuộc sống và chức năng thể chất

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chức năng thể chất được đánh giá bằng cách dùng bảng câu hỏi HAQ-S và SF-36. Humira đã cho thấy được một sự cải thiện tốt hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê theo tổng điểm HAQ-S và Điểm Sức Khỏe Thể Chất SF-36 (PCS) từ thời điểm ban đầu đến Tuần 12 so với giả được. Sự cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chức năng thể chất đã được duy trì trong suốt giai đoạn mở rộng nhãn mờ cho đến Tuần 156.

#### Viêm khớp vảy nến

Liều Humira 40 mg mỗi 2 tuần, được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị viêm khớp vảy nến hoạt động mức độ trung bình đến nặng trong hai nghiên cứu PsA I và II có đối chứng với giả được. Nghiên cứu PsA I kéo dài trong khoảng thời gian 24 tuần, điều trị cho 313 bệnh nhân trưởng thành đáp ứng kém thuốc kháng viêm không-steroid và trong số đó, xấp xỉ 50% đã đang sử dụng methotrexate. Nghiên cứu PsA II kéo dài trong khoảng thời gian 12 tuần, điều trị cho 100 bệnh nhân đáp ứng kém với liệu pháp DMARD. Sau khi các nghiên cứu hoàn tất, 383 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu mở rộng nhãn mờ, trong nghiên cứu này liều 40 mg Humira đã được sử dụng mỗi 2 tuần.

Thiếu bằng chứng cho tính hiệu quả của Humira ở những bệnh nhân bị bệnh khớp vảy nến tương tự viêm cột sống dính khớp bởi vì số lượng bệnh nhân nghiên cứu nhỏ.

**Bảng 15 Đáp Ứng ACR Trong Các Nghiên Cứu Về Viêm Khớp Vảy Nến Có Đối Chứng Với Giả Được (Phần trăm bệnh nhân)**

|         | Nghiên cứu PsA I  |                 | Nghiên cứu PsA II |                |
|---------|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|
| Đáp ứng | Giả được<br>N=162 | Humira<br>N=151 | Giả được<br>N=49  | Humira<br>N=51 |
| ACR 20  |                   |                 |                   |                |
| Tuần 12 | 14%               | 58%***          | 16%               | 39%*           |
| Tuần 24 | 15%               | 57%***          | N/A               | N/A            |
| ACR 50  |                   |                 |                   |                |
| Tuần 12 | 4%                | 36%***          | 2%                | 25%***         |

68

|         |    |        |     |      |
|---------|----|--------|-----|------|
| Tuần 24 | 6% | 39%*** | N/A | N/A  |
| ACR 70  |    |        |     |      |
| Tuần 12 | 1% | 20%*** | 0%  | 14%* |
| Tuần 24 | 1% | 23%*** | N/A | N/A  |

\*\*\*  $p < 0,001$  cho tất cả những so sánh giữa Humira và giả dược

\*  $p < 0,05$  cho tất cả những so sánh giữa Humira và giả dược

N/A Không áp dụng

Đáp ứng ACR trong nghiên cứu PsA I giữa liệu pháp có và không sử dụng đồng thời methotrexate là tương tự nhau. Đáp ứng ACR được duy trì trong một nghiên cứu mở rộng nhân mở cho đến 136 tuần.

Những thay đổi về hình ảnh X-quang đã được đánh giá trong những nghiên cứu viêm khớp vảy nến. Hình ảnh chụp X quang của bàn tay, cổ tay và bàn chân được quan sát ở thời điểm ban đầu và Tuần 24 trong suốt giai đoạn mù đôi khi mà bệnh nhân sử dụng Humira hoặc giả dược, và ở Tuần 48 khi mà tất cả bệnh nhân đã sử dụng Humira nhân mở. Tổng điểm Sharp điều chỉnh (mTSS), mà gồm cả khớp liên đốt ngón xa (vd: không nhận diện được bằng TSS cho viên khớp dạng thấp) đã được sử dụng.

Việc điều trị bằng Humira đã làm giảm tỉ lệ tiến triển của tổn thương khớp ngoại biên so với việc điều trị bằng giả dược như đã đo được bằng sự thay đổi so với thời điểm ban đầu là mTSS (trung bình  $\pm$  SD)  $0,8 \pm 2,5$  ở nhóm sử dụng giả dược (tại Tuần 24) so với  $0,0 \pm 1,9$ ; ( $p < 0,001$ ) ở nhóm sử dụng Humira (tại Tuần 48).

Trong số những đối tượng đã được điều trị bằng Humira mà không có tiến triển bệnh trên hình ảnh X quang so với ban đầu đến Tuần 48 ( $n=102$ ), 84% tiếp tục cho thấy không có tiến triển bệnh cho đến Tuần 144 của quá trình điều trị.

Những bệnh nhân được điều trị bằng Humira đã cho thấy rõ sự cải thiện đáng kể có ý nghĩa thống kê về chức năng thể chất theo như được đánh giá trong HAQ và Bảng Khảo Sát Hiện Trạng Sức Khỏe Ngắn Gọn (SF 36) so với giả dược ở Tuần 24. Chức năng thể chất đã được cải thiện và duy trì trong suốt giai đoạn mở rộng nhân mở lên đến 136 tuần.

#### Bệnh vảy nến

An toàn và hiệu quả của Humira đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân trưởng thành bị vảy nến thể mảng mạn tính (diện tích vùng da bị vảy nến (BSA)  $\geq 10\%$  và Chỉ Số Độ Nặng Và Diện Tích Vảy Nến (PASI)  $\geq 12$  hoặc  $\geq 10$ ), là đối tượng đã được chọn cho liệu pháp điều trị toàn thân hoặc quang trị liệu trong những nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi. 73% bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu vảy nến I và II đã nhận được liệu pháp điều trị toàn thân trước đó hoặc quang trị liệu trước đó. Tính an toàn và hiệu quả của Humira cũng được nghiên cứu ở những bệnh nhân trưởng thành bị bệnh vảy nến thể mảng mạn tính mức độ vừa đến nặng kèm theo vảy nến ở tay và/hoặc ở chân, mà là đối tượng đã được chọn cho liệu pháp điều trị toàn thân trong một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi (Nghiên cứu Vảy nến III).

Nghiên cứu vảy nến I (REVEAL) đã đánh giá trên 1.212 bệnh nhân trong ba giai đoạn điều trị. Ở giai đoạn A, các bệnh nhân được điều trị bằng giả dược hoặc Humira với liều khởi đầu 80 mg và kế tiếp là bắt đầu liều 40 mg một tuần sau liều khởi đầu, mỗi hai tuần. Sau 16 tuần điều trị, những bệnh nhân mà có đáp ứng PASI ít nhất là 75 (Mức độ cải thiện điểm PASI ít nhất là 75% so với thời điểm ban đầu), bắt đầu được đưa vào giai đoạn B và nhận được 40 mg Humira nhân mở mỗi hai tuần. Những bệnh nhân mà đã duy trì được đáp ứng PASI  $\geq 75$  ở Tuần 33 và đã được phân ngẫu nhiên vào liệu pháp điều trị tích cực ở giai đoạn A ban đầu, được phân ngẫu nhiên lại trong giai đoạn C để nhận 40 mg Humira mỗi hai tuần hoặc giả dược trong thêm 19 tuần nữa. Qua tất cả các nhóm điều trị, điểm PASI ban đầu trung bình là 18,9 và điểm Đánh Giá Toàn Diện Về Thể Chất ban đầu (PGA) biến thiên từ "vừa" (53% đối tượng nghiên cứu) đến "nặng" (41%) đến "rất nặng" (6%).

Nghiên cứu vảy nến II (CHAMPION) đã so sánh tính hiệu quả và an toàn của Humira so với methotrexate và giả dược ở 271 bệnh nhân. Bệnh nhân đã được nhận hoặc là giả dược, hoặc MTX liều khởi đầu là 7,5 mg và liều dùng sau đó tăng lên cho tới liều tối đa là 25 mg ở Tuần 12 hoặc Humira liều khởi đầu là 80 mg rồi kế tiếp là liều 40 mg mỗi 2 tuần (bắt đầu vào một tuần sau khi dùng liều khởi đầu) trong 16 tuần. Không có dữ liệu so sánh giữa Humira và MTX ở thời gian quá 16 tuần điều trị. Những bệnh nhân sử dụng MTX mà có đáp ứng PASI  $\geq 50$  ở Tuần 8 và/hoặc 12 thì không tăng liều thêm nữa. Ở tất cả các nhóm điều trị, điểm PASI ban đầu trung bình là 19,7 và điểm PGA ban đầu biến thiên từ "nhẹ" ( $<1\%$ ) đến "vừa" (48%) đến "nặng" (46%) đến "rất nặng" (6%).

Những bệnh nhân đã tham gia vào giai đoạn 2 và giai đoạn 3 của nghiên cứu vảy nến là thích hợp để thu nhận vào thử nghiệm mở rộng nhân mở, trong đó Humira được sử dụng thêm ít nhất 108 tuần nữa.

Trong nghiên cứu vảy nến I và II, kết cục lâm sàng chính là tỉ lệ bệnh nhân có đáp ứng PASI 75 so với ban đầu ở Tuần 16 (xem Bảng 16 và 17)

**Bảng 16 Nghiên Cứu Ps I (REVEAL) - Kết Quả Về Hiệu Quả Trong 16 Tuần**

|                             | Giã được<br>N=398<br>n (%) | Humira 40 mg<br>mỗi 2 tuần<br>N=814<br>n (%) |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75 <sup>a</sup> | 26 (6,5)                   | 578 (70,9) <sup>b</sup>                      |
| PASI 100                    | 3 (0,8)                    | 163 (20,0) <sup>b</sup>                      |
| PGA: Sạch/Gần sạch          | 17 (4,3)                   | 506 (62,2) <sup>b</sup>                      |

<sup>a</sup> Phần trăm bệnh nhân có đáp ứng PASI75 được tính theo tỉ lệ điều chỉnh của trung tâm

<sup>b</sup>  $p < 0.001$ , Humira so với giả được

**Bảng 17 Nghiên Cứu PS II (CHAMPION) Kết Quả Về Hiệu Quả Trong 16 Tuần**

|                       | Giã được<br>N=53<br>n (%) | MTX<br>N=110<br>n (%) | Humira 40 mg<br>mỗi 2 tuần<br>N=108<br>n (%) |
|-----------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------------------|
| $\geq$ PASI 75        | 10 (18,9)                 | 39 (35,5)             | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                    |
| PASI 100              | 1 (1,9)                   | 8 (7,3)               | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                    |
| PGA:<br>Sạch/Gần sạch | 6 (11,3)                  | 33 (30,0)             | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                    |

<sup>a</sup>  $p < 0.001$  Humira so với giả được

<sup>b</sup>  $p < 0.001$  Humira so với methotrexate

<sup>c</sup>  $p < 0.01$  Humira so với giả được

<sup>d</sup>  $p < 0.05$  Humira so với methotrexate

Trong nghiên cứu vảy nến I, 28% bệnh nhân mà có đáp ứng PASI 75 và được phân ngẫu nhiên lại để sử dụng giả được ở Tuần 33 so với 5% bệnh nhân tiếp tục sử dụng Humira,  $p < 0.001$ , đã trải qua “mất đáp ứng đầy đủ” (điểm PASI sau Tuần 33 và trước hoặc trong Tuần 52 mà đạt được đáp ứng  $<$ PASI 50 so với thời điểm ban đầu với điểm PASI tăng thêm tối thiểu 6 điểm so với Tuần 33). Trong số những bệnh nhân đã mất đáp ứng đầy đủ sau khi được phân ngẫu nhiên để sử dụng giả được mà sau đó được thu nhận vào thử nghiệm mở rộng nhãn mở, lần lượt có 38% (25/66) và 55% (36/66) đạt lại được đáp ứng PASI 75 sau 12 và 24 tuần điều trị.

Tổng cộng có 233 bệnh nhân có đáp ứng PASI 75 ở Tuần 16 và Tuần 33 tiếp tục được điều trị bằng Humira trong 52 tuần ở Nghiên cứu Vảy nến I, và Humira được tiếp tục sử dụng trong thử nghiệm mở rộng nhãn mở. Tỉ lệ đáp ứng PASI 75 và PGA Sạch/Gần sạch ở những bệnh nhân này lần lượt là 74,7% và 59,0%, sau 108 tuần tiếp theo của liệu pháp điều trị nhãn mở (tổng cộng là 160 tuần). Trong một phân tích cho tất cả những bệnh nhân đã được rút khỏi nghiên cứu vì những biến cố bất lợi hoặc điều trị thiếu hiệu quả, hoặc những bệnh nhân đã được tăng liều mà vẫn được xem xét là không có đáp ứng, thì tỉ lệ đáp ứng PASI 75 và PGA Sạch/Gần sạch ở những bệnh nhân này lần lượt là 69,6% và 55,7% sau liệu pháp điều trị nhãn mở kéo dài thêm 108 tuần nữa (tổng cộng là 160 tuần).

Tổng số 347 bệnh nhân có đáp ứng ổn định đã tham gia vào một nghiên cứu mở rộng nhãn mở đánh giá về việc rút khỏi nghiên cứu và điều trị lại. Trong suốt giai đoạn rút khỏi nghiên cứu, các triệu chứng bệnh vảy nến tái phát trở lại với thời gian tái phát bệnh trung bình (giảm PGA “vừa” hoặc xấu hơn) xấp xỉ khoảng 5 tháng. Không có bệnh nhân nào trải qua hiện tượng đội ngược trong suốt giai đoạn rút khỏi nghiên cứu. Tổng số 76,5% (218/285) bệnh nhân mà được đưa vào giai đoạn điều trị lại có đáp ứng PGA “sạch” hoặc “gần sạch” sau 16 tuần điều trị lại, cho dù họ có tái phát bệnh trong suốt giai đoạn rút khỏi nghiên cứu hay không (69,1% [123/178] và 88,8% [95/107] lần lượt ở những bệnh nhân tái phát và không tái phát bệnh trong suốt giai đoạn rút khỏi nghiên cứu). Một sự mô tả sơ lược về tính an toàn đã được quan sát trong suốt giai đoạn điều trị lại thì tương tự như trước khi rút khỏi nghiên cứu.

Việc cải thiện đáng kể ở Tuần 16 so với thời điểm ban đầu được so sánh với giả được (Nghiên cứu I và II) và MTX (Nghiên cứu II) đã được chứng minh rõ trong DLQI (Chỉ Số Chất Lượng Cuộc Sống Về Bệnh Ngoài Da). Trong nghiên cứu I, sự cải thiện về điểm số tóm tắt thành phần thể chất và tinh thần của SF-36 cũng được so sánh có ý nghĩa với giả được.

Trong một nghiên cứu mở rộng nhãn mở, ở những bệnh nhân mà liều dùng được tăng từ 40 mg mỗi hai tuần lên 40 mg mỗi tuần do đáp ứng PASI dưới 50%, có 26,4% (92/349) và 37,8% (132/349) bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 75 lần lượt ở Tuần 12 và 24.

Nghiên cứu vảy nến III (REACH) đã so sánh an toàn và hiệu quả của Humira với giả được ở 72 bệnh nhân bị bệnh vảy nến thể mảng mạn tính mức độ vừa đến nặng và vảy nến ở tay và/hoặc ở chân.

Bệnh nhân đã nhận được một liều khởi đầu là 80 mg Humira kế tiếp theo là liều 40 mg mỗi 2 tuần (bắt đầu một tuần sau khi dùng liều khởi đầu) hoặc giả được trong 16 tuần. Ở Tuần 16, tỉ lệ bệnh nhân mà sử dụng Humira có diễn biến tốt hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê đã đạt được PGA “sạch” hoặc “gần sạch” ở tay và/hoặc chân đã được so sánh với những bệnh nhân sử dụng giả được (lần lượt là 30,6% so với 4,3% [ $P = 0,014$ ]).

Nghiên cứu vảy nến IV đã so sánh an toàn và hiệu quả của Humira với giả được ở 217 bệnh nhân trưởng thành bị bệnh vảy nến móng mức độ vừa đến nặng. Bệnh nhân đã nhận được một liều khởi đầu là 80 mg Humira kế tiếp theo là liều 40 mg mỗi hai tuần (bắt đầu một tuần sau khi dùng liều khởi đầu) hoặc giả được trong 26 tuần, tiếp theo điều trị nhãn mở với Humira trong 26 tuần kế tiếp. Đánh giá bệnh vảy nến móng gồm chỉ số độ nặng của vảy nến móng điều chỉnh (mNAPSI), đánh giá

chúng về bệnh vẩy nến móng tay (PGA-F) và chỉ số độ nặng của vẩy nến móng (NAPSI) (xem **Bảng 18**). Humira đã cho thấy lợi ích điều trị ở bệnh nhân bệnh vẩy nến móng với mức độ khác nhau của diện tích vùng da bị vẩy nến ( $BSA \geq 10\%$  (60% bệnh nhân) và  $BSA < 10\%$  và  $\geq 5\%$  (40 % bệnh nhân)).

**Bảng 18 Kết quả hiệu quả của nghiên cứu vẩy nến IV ở các Tuần 16, 26 và 52**

| Điểm cuối                                             | Tuần 16               |                                        | Tuần 26               |                                        | Tuần 52                               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                       | Giả được - Kiểm chứng |                                        | Giả được - Kiểm chứng |                                        | Nhân mờ                               |
|                                                       | Giả được<br>N=108     | Humira<br>40 mg mỗi 2<br>tuần<br>N=109 | Giả được<br>N=108     | Humira<br>40 mg mỗi 2<br>tuần<br>N=109 | Humira<br>40 mg mỗi 2<br>tuần<br>N=80 |
| $\geq mNAPSI 75$ (%)                                  | 2,9                   | 26,0 <sup>a</sup>                      | 3,4                   | 46,6 <sup>a</sup>                      | 65,0                                  |
| PGA-F sạch/gần sạch và cải thiện $\geq 2$ mức độ (%)  | 2,9                   | 29,7 <sup>a</sup>                      | 6,9                   | 48,9 <sup>a</sup>                      | 61,3                                  |
| Phần trăm thay đổi trong tổng điểm NAPSI móng tay (%) | -7,8                  | -44,2 <sup>a</sup>                     | -11,5                 | -56,2 <sup>a</sup>                     | -72,2                                 |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , Humira với giả được

Những bệnh nhân được điều trị với Humira đã cho thấy có sự cải thiện đáng kể ở Tuần 26 so với nhóm dùng giả được về Chỉ Số Chất Lượng Cuộc Sống Về Bệnh Ngoài Da (DLQI).

#### *Bệnh vẩy nến thể mảng ở trẻ em*

Hiệu quả của Humira đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng ở 114 bệnh nhân nhi từ 4 tuổi trở lên bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính mức độ nặng (được định nghĩa là  $PGA \geq 4$  hoặc  $BSA > 20\%$  hoặc  $BSA > 10\%$  mà có những thương tổn rất dày hoặc  $PASI \geq 20$  hoặc  $PASI \geq 10$  mà bao gồm mặt, bộ phận sinh dục, tay/chân) mà đã được kiểm soát không đầy đủ bằng liệu pháp tại chỗ ngoài da và liệu pháp ánh sáng mặt trời hoặc quang trị liệu.

Bệnh nhân đã sử dụng Humira 0,8 mg/kg mỗi 2 tuần (cho đến 40 mg), 0,4 mg/kg mỗi 2 tuần (cho đến 20 mg), hoặc methotrexate 0,1- 0,4 mg/kg mỗi tuần (cho đến 25 mg). Ở Tuần 16, số bệnh nhân mà được phân ngẫu nhiên để sử dụng Humira liều 0,8 mg/kg đã có được những đáp ứng rõ ràng về hiệu quả (ví dụ,  $PASI 75$ ) nhiều hơn số bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để sử dụng liều 0,4 mg/kg mỗi cách tuần một lần hoặc MTX.

**Bảng 19: Kết Quả Về Hiệu Quả Cho Bệnh Vẩy Nến Thể Mảng Ở Trẻ Em Tại 16 Tuần**

|                                 | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Humira 0,8 mg/kg mỗi hai tuần<br>N=38 |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| $PASI 75^b$                     | 12 (32,4%)               | 22 (57,9%)                            |
| PGA: Sạch/gần sạch <sup>c</sup> | 15 (40,5%)               | 23 (60,5%)                            |

<sup>a</sup> MTX = methotrexate

<sup>b</sup>  $P=0,027$ , Humira 0,8 mg/kg so với MTX

<sup>c</sup>  $P=0,083$ , Humira 0,8 mg/kg so với MTX

Những bệnh nhân mà đã đạt được  $PASI 75$  và PGA sạch hoặc gần sạch được cho ngưng điều trị cho đến 36 tuần và được giám sát về việc mất kiểm soát bệnh (tức là giảm PGA ít nhất 2 mức độ). Sau đó bệnh nhân được điều trị lại bằng adalimumab 0,8 mg/kg mỗi 2 tuần cho thêm 16 tuần nữa và tỉ lệ đáp ứng đã được quan sát thấy trong suốt quá trình điều trị lại tương tự như giai đoạn mù đôi trước đó: đáp ứng  $PASI 75$  là 78,9% (15 trong 19 đối tượng) và PGA sạch hoặc gần sạch là 52,6% (10 trong 19 đối tượng).

Trong giai đoạn nhân mờ của nghiên cứu,  $PASI 75$  và đáp ứng PGA sạch hoặc gần sạch đã được duy trì cho đến thêm 52 tuần nữa mà không có phát hiện nào mới về tính an toàn.

#### *Viêm tuyến mô hôi mưng mủ*

Tính an toàn và hiệu quả của Humira đã được đánh giá trong những nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được và một nghiên cứu mở rộng nhân mờ ở những bệnh nhân trưởng thành bị viêm tuyến mô hôi mưng mủ (HS) mức độ vừa đến nặng không dung nạp, có chống chỉ định hoặc thiếu đáp ứng với liệu pháp điều trị kháng sinh toàn thân trong thử nghiệm kéo dài ít nhất 3 tháng. Những bệnh nhân trong nghiên cứu HS-I và HS-II có bệnh đang ở giai đoạn Hurley II hoặc III với ít nhất 3 ổ áp xe hoặc những cục u nhỏ do viêm.

Nghiên cứu HS-I (PIONEER I) đã đánh giá trên 307 bệnh nhân với 2 giai đoạn điều trị. Trong giai đoạn A, các bệnh nhân đã sử dụng giả được hoặc Humira với liều ban đầu là 160 mg ở thời điểm Tuần 0, 80 mg ở Tuần 2, và 40 mg mỗi tuần bắt đầu từ Tuần 4 đến Tuần 11. Việc sử dụng kháng sinh kèm theo không được cho phép trong suốt nghiên cứu. Sau 12 tuần điều trị, những bệnh nhân mà đã sử dụng Humira trong giai đoạn A đã được phân ngẫu nhiên lại trong giai đoạn B vào 1 trong 3 nhóm điều trị (Humira 40 mg mỗi tuần, Humira 40 mg mỗi hai tuần, hoặc giả được từ Tuần 12 đến Tuần 35). Những bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên để sử dụng giả được trong giai đoạn A đã được cho sử dụng Humira 40 mg mỗi tuần trong giai đoạn B.

Nghiên cứu HS-II (PIONEER II) đánh giá trên 326 bệnh nhân trong 2 giai đoạn điều trị. Trong giai đoạn A, bệnh nhân đã sử dụng giả được hoặc Humira với liều ban đầu là 160 mg ở tuần Tuần 0 và 80 mg ở Tuần 2 và 40 mg mỗi tuần bắt đầu từ Tuần 4 đến Tuần 11. 19,3% bệnh nhân đã tiếp tục liệu pháp kháng sinh đường uống ban đầu trong suốt nghiên cứu. Sau 12

tuần điều trị, những bệnh nhân mà đã sử dụng Humira trong giai đoạn A đã được phân ngẫu nhiên lại trong giai đoạn B vào 1 trong 3 nhóm điều trị (Humira 40 mg mỗi tuần, Humira 40 mg mỗi 2 tuần, hoặc giả được từ Tuần 12 đến Tuần 35). Những bệnh nhân mà đã được phân ngẫu nhiên để sử dụng giả được trong giai đoạn A đã được cho sử dụng giả được trong giai đoạn B.

Những bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu HS-I và HS-II thích hợp để thu nhận vào một nghiên cứu mở rộng nhân mô, trong đó Humira 40 mg được sử dụng mỗi tuần. Thời gian phơi nhiễm trung bình của tất cả bệnh nhân dùng Humira là 762 ngày. Trong suốt 3 nghiên cứu, bệnh nhân đã sử dụng chất sát trùng tại chỗ để rửa hàng ngày.

#### Đáp ứng lâm sàng

Giảm các tổn thương do viêm và việc phòng ngừa tiến triển xấu đi của những ổ áp xe và các lỗ rò đang có dịch mủ đã được đánh giá bằng Đáp Ứng Lâm Sàng Của Viêm Tuyến Mỏ Hôi Mưng Mủ (HiSCR; giảm ít nhất 50% trong tổng số ổ áp xe và số lượng cục u nhỏ do viêm mà không tăng số lượng áp xe và rò đang có dịch mủ so với thời điểm ban đầu). Sự giảm mức độ đau về da có liên quan đến Viêm Tuyến Mỏ Hôi Mưng Mủ đã được đánh giá bằng cách sử dụng một Thang Đo Đánh Giá Bảng Số ở những bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu có điểm số lúc ban đầu là  $\geq 3$  theo thang đo 11 điểm.

Ở Tuần 12, tỉ lệ bệnh nhân điều trị bằng Humira đạt được HiSCR cao hơn có ý nghĩa so với giả được. Ở Tuần 12, tỉ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu HS-II mà đã có lui bệnh lâm sàng đối với tình trạng đau da có liên quan đến Viêm Tuyến Mỏ Hôi Mưng Mủ cao hơn có ý nghĩa (xem **Bảng 20**). Những bệnh nhân mà đã điều trị bằng Humira có nguy cơ bùng phát bệnh giảm đi có ý nghĩa trong suốt 12 tuần đầu của quá trình điều trị.

**Bảng 20: Kết Quả Về Hiệu Quả Tại 12 Tuần, Nghiên Cứu HS I Và II**

|                                                                     | Nghiên cứu HS I       |                          | Nghiên cứu HS II    |                          |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
|                                                                     | Giả được              | Humira 40 mg<br>Mỗi tuần | Giả được            | Humira 40 mg<br>Mỗi tuần |
| Đáp ứng lâm sàng của viêm tuyến mỏ hôi mưng mủ (HiSCR) <sup>a</sup> | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%) *  | N=163<br>45 (27,6%) | N=163<br>96 (58,9%) ***  |
| Giảm $\geq 30\%$ mức độ đau da <sup>b</sup>                         | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)    | N=111<br>23 (20,7%) | N=105<br>48 (45,7%) ***  |

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , Humira so với giả được

<sup>a</sup> Trong số tất cả những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên.

<sup>b</sup> Trong số những bệnh nhân có sự đánh giá mức độ đau da liên quan đến Viêm Tuyến Mỏ Hôi Mưng Mủ ban đầu  $\geq 3$ , dựa trên thang đo đánh giá bằng trị số 0 – 10; 0 = không đau da, 10 = đau da trầm trọng như bạn có thể tưởng tượng.

Việc điều trị bằng Humira 40 mg mỗi tuần làm giảm đi có ý nghĩa về nguy cơ tiến triển xấu đi của những ổ áp xe và rò đang có dịch mủ. Tỉ lệ bệnh nhân trong nhóm giả được ở 12 tuần đầu của nghiên cứu HS-I và HS-II mà có ổ áp xe tiến triển xấu hơn xấp xỉ gấp hai lần so với nhóm Humira (lần lượt là 23,0% so với 11,4%) và những rò đang có dịch mủ (lần lượt là 30,0% so với 13,9%).

Mức độ cải thiện tốt hơn ở Tuần 12 so với ban đầu mà đã được so sánh với giả được cho thấy rõ chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe riêng về da, theo như được đo bằng Chỉ Số Chất Lượng Cuộc Sống Về Bệnh Ngoài Da (DLQI; Nghiên cứu HS-I và HS-II), sự hài lòng chung của bệnh nhân đối với liệu pháp điều trị bằng thuốc theo như được đo bằng Bảng Câu Hỏi Về Mức Độ Hài Lòng Đối Với Sự Điều Trị - điều trị bằng thuốc (TSQM; Nghiên cứu HS-I và HS-II), và sức khỏe thể chất theo như được đo bằng điểm số tóm tắt các thành phần thể chất của SF-36 (Nghiên cứu HS-I).

Trong số những bệnh nhân ít nhất là có đáp ứng một phần đối với liệu Humira 40 mg mỗi tuần ở Tuần 12, thì tỉ lệ HiSCR ở Tuần 36 của nhóm bệnh nhân tiếp tục sử dụng liệu Humira mỗi tuần hơn so với nhóm bệnh nhân mà tần suất của liệu dùng được giảm còn mỗi hai tuần hoặc nhóm bệnh nhân ngưng đã điều trị (xem **Bảng 21**).

**Bảng 21: Tỉ Lệ Bệnh Nhân<sup>a</sup> Đạt Được HiSCR<sup>b</sup> ở Tuần 24 Và 36 Sau Khi Phân Bỏ Lại Sự Điều Trị Tính Từ Lúc Sử Dụng Humira Mỗi Tuần Ở Tuần 12**

|         | Giả<br>(ngưng<br>điều<br>trị)<br>N = 73 | Humira 40 mg<br>mỗi hai<br>tuần<br>N = 70 | Humira 40 mg<br>mỗi<br>tuần<br>N = 70 |
|---------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|
| Tuần 24 | 24 (32,9%)                              | 36 (51,4%)                                | 40 (57,1%)                            |
| Tuần 36 | 22 (30,1%)                              | 28 (40,0%)                                | 39 (55,7%)                            |

<sup>a</sup> Những bệnh nhân ít nhất có đáp ứng một phần đối với liệu Humira 40 mg mỗi tuần sau 12 tuần điều trị.

<sup>b</sup> Những bệnh nhân mà thỏa mãn các tiêu chuẩn riêng của đề cương về việc mất đáp ứng hoặc không cải thiện thì được yêu cầu không tiếp tục tham gia nghiên cứu nữa và được tính là những đối tượng không đáp ứng.

Trong số những bệnh nhân mà ít nhất có đáp ứng một phần ở Tuần 12, và đã sử dụng tiếp tục liệu Humira mỗi tuần, tỉ lệ HiSCR ở Tuần 48 là 68,3% và ở Tuần 96 là 65,1%. Điều trị dài ngày với Humira 40 mg mỗi tuần trong 96 tuần không có thông tin an toàn mới nào được xác định.

85

Trong số những bệnh nhân mà ngưng Humira ở Tuần 12 trong nghiên cứu HS-I và HS-II, thì tỉ lệ HiSCR tại 12 tuần sau khi đưa vào lại điều trị với liều Humira 40 mg mỗi tuần đã trở lại đáp ứng giống như đã được quan sát thấy trước khi ngưng thuốc (56,0 %).

#### Viêm tuyến mô hôi mừng mù vị thành niên

Không có thử nghiệm lâm sàng của Humira ở bệnh nhân vị thành niên bị viêm tuyến mô hôi mừng mù. Hiệu quả của adalimumab trong điều trị bệnh nhân vị thành niên bị viêm tuyến mô hôi mừng mù được dự đoán dựa trên hiệu quả đã được chứng minh và mối quan hệ đáp ứng - phơi nhiễm ở bệnh nhân viêm tuyến mô hôi mừng mù trưởng thành và các yếu tố như khả năng bệnh tật, sinh lý bệnh và tác dụng của thuốc là tương tự với bệnh nhân trưởng thành ở cùng mức độ phơi nhiễm. Tính an toàn của liều adalimumab được đề xuất cho bệnh nhân viêm tuyến mô hôi mừng mù vị thành niên dựa trên hồ sơ an toàn chỉ định - chéo của adalimumab ở cả người lớn và bệnh nhi ở liều tương tự hoặc thường xuyên hơn (xem mục ĐẶC TÍNH ĐƯỢC ĐỘNG HỌC).

#### Bệnh Crohn

An toàn và hiệu quả của Humira đã được đánh giá cho trên 1500 bệnh nhân bị bệnh Crohn hoạt động mức độ vừa đến nặng (Chỉ Số Hoạt Động Bệnh Crohn (CDAI)  $\geq 220$  và  $\leq 450$ ) trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được. Việc sử dụng đồng thời với liệu dùng ổn định của các aminosalicylate, corticosteroid, và/hoặc các thuốc điều hòa miễn dịch thì được cho phép và 80% bệnh nhân đã tiếp tục sử dụng ít nhất một trong những thuốc này.

Lui bệnh lâm sàng trong điều trị ban đầu (được xác định bằng CDAI  $< 150$ ) đã được đánh giá trong hai nghiên cứu, nghiên cứu CD I (CLASSIC I) và nghiên cứu CD II (GAIN). Trong nghiên cứu CD I, 299 bệnh nhân chưa dùng thuốc kháng TNF được phân ngẫu nhiên vào một trong bốn nhóm điều trị: giả được ở Tuần 0 và 2, 160 mg Humira ở Tuần 0 và 80 mg ở Tuần 2, 80 mg Humira ở Tuần 0 và 40 mg ở Tuần 2, và 40 mg Humira ở Tuần 0 và 20 mg ở Tuần 2. Trong nghiên cứu CD II, 325 bệnh nhân mà đã mất đáp ứng hoặc không dung nạp với infliximab đã được phân ngẫu nhiên để sử dụng hoặc là 160 mg Humira ở Tuần 0 và 80 mg ở Tuần 2 hoặc giả được ở Tuần 0 và 2. Những đối tượng không đáp ứng lúc đầu đã bị loại trừ ra khỏi nghiên cứu và vì vậy những bệnh nhân này đã không được đánh giá thêm nữa.

Việc duy trì sự lui bệnh lâm sàng đã được đánh giá trong nghiên cứu CD III (CHARM). Trong nghiên cứu CD III, 854 bệnh nhân đã sử dụng 80 mg Humira nhân mở ở Tuần 0 và 40 mg ở Tuần 2. Ở Tuần 4, các bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để sử dụng hoặc 40 mg mỗi hai tuần một lần, hoặc 40 mg mỗi tuần một lần, hoặc giả được với tổng thời gian nghiên cứu là 56 tuần. Những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng (giảm CDAI  $\geq 70$ ) ở Tuần 4 đã được phân tầng và phân tích tách biệt với những bệnh nhân không có đáp ứng lâm sàng ở Tuần 4. Sự giảm liều corticosteroid dần dần được cho phép sau Tuần 8.

Trong nghiên cứu CD I và CD II, sự lui bệnh trong điều trị ban đầu và tỉ lệ đáp ứng được trình bày trong Bảng 22.

**Bảng 22 Sự Lui Bệnh Trong Điều Trị Ban Đầu Và Đáp Ứng Lâm Sàng**  
(Phần trăm bệnh nhân)

|                           | Nghiên cứu CD I: Bệnh nhân chưa từng sử dụng Infliximab |                              |                             | Nghiên cứu CD II: Bệnh nhân đã sử dụng Infliximab |                              |
|---------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|
|                           | Giả được<br>N=74                                        | Humira<br>80/40 mg<br>N = 75 | Humira<br>160/80 mg<br>N=76 | Giả được<br>N=166                                 | Humira<br>160/80 mg<br>N=159 |
| Tuần 4                    |                                                         |                              |                             |                                                   |                              |
| Lui bệnh lâm sàng         | 12%                                                     | 24%                          | 36%*                        | 7%                                                | 21%*                         |
| Đáp ứng lâm sàng (CR-100) | 24%                                                     | 37%                          | 49%**                       | 25%                                               | 38%**                        |

Tất cả giá trị p là sự so sánh từng cặp về tỉ lệ Humira so với giả được

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Tỉ lệ lui bệnh tương tự cũng được quan sát thấy ở những chế độ điều trị bắt đầu bằng liều 160/80 mg và 80/40 mg vào Tuần 8 và những biến cố bất lợi được ghi nhận thường xuyên hơn ở nhóm dùng liều 160/80 mg.

Trong nghiên cứu CD III, ở Tuần 4, 58% (499/854) bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng và được đánh giá trong phân tích ban đầu. Trong số những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng ở Tuần 4, 48% trước đây đã dùng thuốc kháng TNF khác. Việc duy trì sự lui bệnh và tỉ lệ đáp ứng được trình bày trong Bảng 23. Các kết quả lui bệnh lâm sàng vẫn tương đối hằng định bất kể có dùng thuốc kháng TNF trước đó hay không.

Việc nhập viện và các phẫu thuật có liên quan đến bệnh đã giảm đi đáng kể có ý nghĩa thống kê khi sử dụng adalimumab so với giả được ở Tuần 56.

**Bảng 23 Duy Trì Sự Lui Bệnh Và Đáp Ứng Lâm Sàng**  
(Phần trăm bệnh nhân)

|                                                                             | Giả được<br>N=170 | 40 mg Humira<br>mỗi hai tuần<br>N=172 | 40 mg Humira<br>mỗi tuần<br>N=157 |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Tuần 26                                                                     |                   |                                       |                                   |
| Lui bệnh lâm sàng                                                           | 17%               | 40%*                                  | 47%*                              |
| Đáp ứng lâm sàng (CR-100)                                                   | 27%               | 52%*                                  | 52%*                              |
| Những bệnh nhân có lui bệnh không steroid trong $\geq 90$ ngày <sup>a</sup> | 3% (2/66)         | 19% (11/58)**                         | 15% (11/74)**                     |

| Tuần 56                                                                     | N=170     | N=172        | N=157         |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|---------------|
| Lui bệnh lâm sàng                                                           | 12%       | 36%*         | 41%*          |
| Đáp ứng trên lâm sàng (CR-100)                                              | 17%       | 41%*         | 48%*          |
| Những bệnh nhân có lui bệnh không steroid trong $\geq 90$ ngày <sup>a</sup> | 5% (3/66) | 29% (17/58)* | 20% (15/74)** |

\*  $p < 0,001$  cho sự so sánh từng cặp về tỉ lệ giữa Humira so với giả được

\*\*  $p < 0,02$  cho sự so sánh từng cặp về tỉ lệ giữa Humira so với giả được

<sup>a</sup> Trong số những bệnh nhân mà sử dụng corticosteroid lúc ban đầu

Trong số những bệnh nhân không có đáp ứng ở Tuần 4, 43% trong số những bệnh nhân duy trì sử dụng Humira đã đáp ứng ở Tuần 12 so với 30% trong số những bệnh nhân duy trì sử dụng giả được. Những kết quả này gợi ý rằng một vài bệnh nhân mà không có đáp ứng ở Tuần 4 sẽ có lợi nếu duy trì điều trị tiếp tục cho đến Tuần 12. Liệu pháp điều trị tiếp tục quá 12 tuần đã không đưa đến đáp ứng nhiều hơn có ý nghĩa (xem mục **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

117/276 bệnh nhân từ nghiên cứu CD I và 272/777 bệnh nhân từ nghiên cứu CD II và III đã được theo dõi trong suốt ít nhất 3 năm điều trị bằng adalimumab nhãn mờ. Lần lượt có 88 và 189 bệnh nhân tiếp tục đạt lui bệnh lâm sàng. Đáp ứng lâm sàng (CR-100) đã được duy trì tương ứng ở 102 và 233 bệnh nhân.

#### Chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu CD I và CD II, sự cải thiện có ý nghĩa thống kê theo tổng điểm số trong bảng câu hỏi về viêm ruột (IBDQ) đặc trưng cho bệnh đã đạt được vào Tuần 4 ở những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên sử dụng Humira 80/40 mg và 160/80 mg được so sánh với giả được và cũng được thấy ở Tuần 26 và 56 trong nghiên cứu CD III ở nhóm điều trị bằng adalimumab được so sánh với nhóm giả được.

#### Bệnh Crohn ở trẻ em

Humira đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, mà đã được thiết kế để đánh giá an toàn và hiệu quả của liệu pháp điều trị ban đầu và điều trị duy trì với liều dùng phụ thuộc vào cân nặng của cơ thể ( $< 40$  kg hoặc  $\geq 40$  kg) ở 192 đối tượng nghiên cứu là trẻ em ở độ tuổi từ 6 đến 17, bị bệnh Crohn (CD) mức độ vừa đến nặng được xác định bằng điểm số của Chỉ Số Hoạt Động Bệnh Crohn Ở Trẻ Em (PCDAI)  $> 30$ . Đối tượng nghiên cứu phải là những bệnh nhân đã thất bại với liệu pháp điều trị thường quy (bao gồm corticosteroid và/hoặc thuốc điều hòa miễn dịch). Bệnh nhân cũng có thể mất đáp ứng hoặc không dung nạp với infliximab trước đây.

Tất cả bệnh nhân đều nhận liệu pháp điều trị ban đầu nhãn mờ với liều dùng thuốc được tính dựa theo cân nặng cơ thể ban đầu của họ: 160 mg ở Tuần 0 và 80 mg ở Tuần 2 cho những bệnh nhân  $\geq 40$  kg và 80 mg ở Tuần 0 và 40 mg ở Tuần 2 cho bệnh nhân  $< 40$  kg.

Ở Tuần 4, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên 1:1 dựa trên cân nặng cơ thể của họ lúc đó để theo chế độ điều trị duy trì liều tiêu chuẩn hoặc liều thấp theo như được chỉ ra trong **Bảng 24**.

**Bảng 24: Chế độ điều trị duy trì**

| Cân nặng của bệnh nhân | Liều thấp          | Liều chuẩn         |
|------------------------|--------------------|--------------------|
| $< 40$ kg              | 10 mg mỗi hai tuần | 20 mg mỗi hai tuần |
| $\geq 40$ kg           | 20 mg mỗi hai tuần | 40 mg mỗi hai tuần |

#### Kết quả về tính hiệu quả

Kết cục lâm sàng chính của nghiên cứu là lui bệnh lâm sàng ở Tuần 26, được xác định theo điểm số PCDAI  $\leq 10$ .

Tỉ lệ lui bệnh lâm sàng và đáp ứng lâm sàng (được xác định là điểm PCDAI giảm ít nhất 15 điểm so với ban đầu) được trình bày trong **Bảng 25**. Tỉ lệ bệnh nhân không tiếp tục sử dụng corticosteroid hoặc thuốc điều hòa miễn dịch được trình bày trong **Bảng 26**.

**Bảng 25 Nghiên Cứu Trên Crohn Ở Trẻ Em – Lui Bệnh Lâm sàng Và Đáp Ứng Lâm Sàng PCDAI**

|                   | Liều chuẩn<br>40/20 mg mỗi 2 tuần<br>N = 93 | Liều thấp<br>20/10 mg mỗi 2 tuần<br>N = 95 | Giá trị P* |
|-------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|------------|
| <b>Tuần 26</b>    |                                             |                                            |            |
| Lui bệnh lâm sàng | 38,7%                                       | 28,4%                                      | 0,075      |
| Đáp ứng lâm sàng  | 59,1%                                       | 48,4%                                      | 0,073      |
| <b>Tuần 52</b>    |                                             |                                            |            |
| Lui bệnh lâm sàng | 33,3%                                       | 23,2%                                      | 0,100      |
| Đáp ứng lâm sàng  | 41,9%                                       | 28,4%                                      | 0,038      |

\* Giá trị p cho sự so sánh giữa liều chuẩn so với liều thấp.

**Bảng 26 Nghiên Cứu Trên Crohn Ở Trẻ Em**

48

|                                                              | Liều chuẩn<br>40/20 mg mỗi 2 tuần | Liều thấp<br>20/10 mg mỗi 2 tuần | Giá trị P <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------|
| <b>Sự ngưng sử dụng Corticosteroid</b>                       | <b>N=33</b>                       | <b>N=38</b>                      |                        |
| Tuần 26                                                      | 84,8%                             | 65,8%                            | 0,066                  |
| Tuần 52                                                      | 69,7%                             | 60,5%                            | 0,420                  |
| <b>Sự ngưng sử dụng thuốc điều hòa miễn dịch<sup>2</sup></b> | <b>N=60</b>                       | <b>N=57</b>                      |                        |
| Tuần 52                                                      | 30,0%                             | 29,8%                            | 0,983                  |
| <b>Sự Lùi bệnh về lỗ rò<sup>3</sup></b>                      | <b>N=15</b>                       | <b>N=21</b>                      |                        |
| Tuần 26                                                      | 46,7%                             | 38,1%                            | 0,608                  |
| Tuần 52                                                      | 40,0%                             | 23,8%                            | 0,303                  |

<sup>1</sup> Giá trị p cho sự so sánh giữa liều chuẩn so với liều thấp.

<sup>2</sup> Liệu pháp điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch chỉ có thể được ngưng ở Tuần 26 hoặc sau đó là dựa theo sự quyết định của nghiên cứu viên nếu bệnh nhân đã thỏa các tiêu chuẩn về đáp ứng lâm sàng

<sup>3</sup> Được xác định là sự đóng kín tất cả các lỗ rò đang có dịch mủ lúc ban đầu trong ít nhất 2 lần kiểm tra liên tiếp sau thời điểm ban đầu

Mức độ tăng lên đáng kể có ý nghĩa thống kê (cải thiện) so với ban đầu đến Tuần 26 và 52 theo Chỉ Số Khối Lượng Cơ Thể và tốc độ cao đã được quan sát thấy trong cả hai nhóm điều trị.

Mức độ cải thiện lâm sàng có ý nghĩa thống kê so với ban đầu cũng được quan sát thấy ở cả hai nhóm điều trị theo các thông số chất lượng cuộc sống (bao gồm IMPACT III).

Một trăm bệnh nhân (n=100) của nghiên cứu Crohn ở trẻ em đã tiếp tục tham gia vào một nghiên cứu mở rộng dài hạn nhãn mở. Sau 5 năm điều trị bằng liệu pháp adalimumab, 74,0% (37/50) trong số 50 bệnh nhân còn lại trong nghiên cứu đã tiếp tục đạt lui bệnh lâm sàng, và 92,0% (46/50) bệnh nhân đã tiếp tục có đáp ứng lâm sàng theo PCDAI.

#### Viêm loét đại tràng

An toàn và hiệu quả của liệu dùng Humira ở nhiều mức khác nhau đã được đánh giá ở những bệnh nhân trưởng thành bị viêm loét đại tràng hoạt động mức độ vừa đến nặng (điểm Mayo từ 6 đến 12 với điểm phụ về nội soi từ 2 đến 3) trong những nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được.

Trong nghiên cứu UC-I, 390 bệnh nhân chưa từng sử dụng thuốc kháng TNF đã được phân ngẫu nhiên để sử dụng hoặc là giả được ở Tuần 0 và 2, hoặc 160 mg Humira ở Tuần 0 và tiếp theo là 80 mg ở Tuần 2, hoặc 80 mg Humira ở Tuần 0 và tiếp theo là 40 mg ở Tuần 2. Sau Tuần 2, những bệnh nhân ở cả hai nhánh adalimumab đã được cho sử dụng 40 mg mỗi hai tuần. Lui bệnh lâm sàng (được định nghĩa là điểm Mayo  $\leq 2$  và không có điểm phụ nào  $> 1$ ) đã được đánh giá ở Tuần 8.

Trong nghiên cứu UC-II, 248 bệnh nhân sử dụng 160 mg Humira ở Tuần 0, 80 mg ở Tuần 2 và 40 mg mỗi hai tuần sau đó, và 246 bệnh nhân sử dụng giả được. Kết cục trên lâm sàng đã được đánh giá về lui bệnh trong điều trị ban đầu ở Tuần 8 và duy trì lui bệnh ở Tuần 52.

Những bệnh nhân dùng liệu Humira 160/80 mg ban đầu đã đạt lui bệnh lâm sàng ở Tuần 8 với tỉ lệ phần trăm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giả được trong nghiên cứu UC-I (lần lượt là 18% so với 9%,  $p=0,031$ ) và nghiên cứu UC-II (lần lượt là 17% so với 9%,  $p=0,019$ ). Trong nghiên cứu UC-II, trong số những bệnh nhân được điều trị bằng Humira mà đạt lui bệnh ở Tuần 8, có 21/41 (51%) đạt lui bệnh ở Tuần 52.

Những kết quả thu được từ toàn bộ dân số bệnh nhân tham gia nghiên cứu UC-II được trình bày trong **Bảng 27**.

**Bảng 27 Đáp Ứng, Lui Bệnh Và Lành Niêm Mạc Trong Nghiên Cứu UC-II (Phần trăm bệnh nhân)**

|                                                          | Giả được      | Humira 40 mg<br>Mỗi 2 tuần |
|----------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| <b>Tuần 52</b>                                           | <b>N=246</b>  | <b>N=248</b>               |
| Đáp ứng lâm sàng                                         | 18%           | 30%*                       |
| Lui bệnh lâm sàng                                        | 9%            | 17%*                       |
| Lành niêm mạc                                            | 15%           | 25%*                       |
| Lui bệnh không steroid trong $\geq 90$ ngày <sup>a</sup> | 6%<br>(N=140) | 13%*<br>(N=150)            |
| <b>Tuần 8 và 52</b>                                      |               |                            |
| Duy trì đáp ứng                                          | 12%           | 24%**                      |
| Duy trì lui bệnh                                         | 4%            | 8%*                        |
| Duy trì lành niêm mạc                                    | 11%           | 19%*                       |

Lui bệnh lâm sàng là điểm Mayo  $\leq 2$  mà không có điểm phụ nào  $> 1$ ;

Đáp ứng lâm sàng là điểm Mayo giảm đi  $\geq 3$  điểm và  $\geq 30\%$  so với ban đầu kèm theo điểm phụ về xuất huyết trực tràng [RBS] giảm  $\geq 1$  hoặc RBS tuyệt đối là 0 hoặc 1;

Handwritten signature

- \* $p < 0,05$  cho sự so sánh từng cặp về tỉ lệ giữa Humira so với giả được  
\*\* $p < 0,001$  cho sự so sánh từng cặp về tỉ lệ giữa Humira so với giả được  
<sup>a</sup> Trong số những người đã sử dụng corticosteroid lúc ban đầu

Trong số những bệnh nhân đã có đáp ứng ở Tuần 8, có 47% bệnh nhân có đáp ứng, 29% lui bệnh, 41% lành niêm mạc, và 20% lui bệnh không steroid trong  $\geq 90$  ngày ở Tuần 52.

Xấp xỉ khoảng 40% bệnh nhân trong nghiên cứu UC-II đã thất bại với liệu pháp điều trị kháng TNF bằng infliximab trước đây. Hiệu quả của adalimumab ở những bệnh nhân đó đã giảm đi so với ở những bệnh nhân chưa từng dùng kháng TNF. Trong số những bệnh nhân mà đã thất bại với thuốc kháng TNF trước đây, sự lui bệnh ở Tuần 52 đã đạt được ở 3% bệnh nhân trong nhóm giả được và 10% bệnh nhân trong nhóm adalimumab.

Những bệnh nhân từ nghiên cứu UC-I và UC-II có quyền lựa chọn để tham gia vào một nghiên cứu mở rộng dài hạn nhân mô (UC III). Trong 3 năm tiếp theo điều trị adalimumab, có 75% (301/402) tiếp tục đạt lui bệnh lâm sàng theo điểm Mayo từng phần.

#### Tỉ lệ nhập viện

Trong suốt 52 tuần của nghiên cứu UC-I và UC-II, tỉ lệ nhập viện do tất cả các nguyên nhân và nhập viện liên quan đến Viêm loét đại tràng đã được quan sát thấy ở nhánh điều trị bằng adalimumab thì thấp hơn so với nhóm giả được. Số lượng trường hợp nhập viện do tất cả các nguyên nhân ở nhóm điều trị bằng adalimumab là 0,18 bệnh nhân mỗi năm so với nhóm giả được là 0,26 bệnh nhân mỗi năm và con số tương ứng cho các trường hợp nhập viện do có liên quan đến Viêm loét đại tràng là 0,12 bệnh nhân mỗi năm so với 0,22 bệnh nhân mỗi năm.

#### Chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu UC-II, việc điều trị bằng adalimumab đã đưa đến kết quả là sự cải thiện về điểm số của Bảng Câu Hỏi Về Bệnh Viêm Ruột (IBDQ).

#### Viêm màng bồ đào

An toàn và hiệu quả của Humira đã được đánh giá ở những bệnh nhân trưởng thành viêm màng bồ đào trung gian, sau, lan tỏa không nhiễm trùng, loại trừ những bệnh nhân bị viêm màng bồ đào trước đơn thuốc, trong hai nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được (UV I và UV II). Bệnh nhân đã sử dụng hoặc là giả được hoặc là Humira với liều khởi đầu là 80 mg tiếp theo sau là liều 40 mg mỗi 2 tuần một lần được bắt đầu sau liều khởi đầu một tuần. Liều dùng ổn định của liệu pháp ức chế miễn dịch không sinh học kèm theo được cho phép.

Nghiên cứu UV I đã đánh giá trên 217 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào dạng hoạt động mặc dù đã điều trị bằng corticosteroid (prednisone đường uống với liều từ 10 đến 60 mg/ngày). Tất cả bệnh nhân khi bắt đầu nghiên cứu đều đã được sử dụng liều chuẩn prednisone 60 mg/ngày trong 2 tuần và theo sau là một lịch trình bắt buộc giảm liều dần dần và ngưng hoàn toàn corticosteroid ở Tuần 15.

Nghiên cứu UV II đánh giá trên 226 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào không hoạt động mà đòi hỏi điều trị bằng corticosteroid thường xuyên (prednisone đường uống với liều từ 10 đến 35 mg/ngày) lúc ban đầu để kiểm soát bệnh. Bệnh nhân đã trải qua một lịch trình bắt buộc giảm liều dần dần về sau, và ngưng hoàn toàn corticosteroid ở Tuần 19.

Kết cục về hiệu quả lâm sàng chính ở cả hai nghiên cứu là "thời gian tới khi thất bại điều trị". Thất bại điều trị được định nghĩa là có một trong nhiều kết cục lâm sàng dựa trên các tiêu chí như tổn thương do viêm màng đệm võng mạc và/hoặc tổn thương mạch máu võng mạc do viêm, tế bào tiền phòng (AC), mức độ đục thủy tinh thể (VH) và thị lực chính kính tối đa (BCVA).

#### Đáp ứng lâm sàng

Kết quả từ cả hai nghiên cứu đã cho thấy rõ mức độ giảm có ý nghĩa thống kê về nguy cơ thất bại điều trị ở những bệnh nhân được điều trị bằng Humira so với những bệnh nhân sử dụng giả được (xem **Bảng 28**). Cả hai nghiên cứu đã chứng minh một sự tác động sớm và được duy trì liên tục của Humira trên tỉ lệ bị thất bại điều trị so với giả được (xem **Hình 1**).

**Bảng 28 Thời Gian Tối Khi Thất Bại Điều Trị Trong Nghiên Cứu UV I và UV II**

| Phân tích Điều trị                                                                     | N   | Thất bại N (%) | Thời gian trung vị dẫn đến thất bại (tháng) | HR <sup>a</sup> | CI 95% cho HR <sup>a</sup> | Giá trị P <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------|---------------------------------------------|-----------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Thời gian tới khi thất bại điều trị ở Tuần 6 hoặc sau đó trong nghiên cứu UV I</b>  |     |                |                                             |                 |                            |                        |
| Phân tích ban đầu (ITT)                                                                |     |                |                                             |                 |                            |                        |
| Giả được                                                                               | 107 | 84 (78,5)      | 3,0                                         | --              | --                         | --                     |
| Adalimumab                                                                             | 110 | 60 (54,5)      | 5,6                                         | 0,50            | 0,36, 0,70                 | < 0,001                |
| <b>Thời gian tới khi thất bại điều trị ở Tuần 2 hoặc sau đó trong nghiên cứu UV II</b> |     |                |                                             |                 |                            |                        |
| Phân tích ban đầu (ITT)                                                                |     |                |                                             |                 |                            |                        |
| Giả được                                                                               | 111 | 61 (55,0)      | 8,3                                         | --              | --                         | --                     |
| Adalimumab                                                                             | 115 | 45 (39,1)      | NE <sup>c</sup>                             | 0,57            | 0,39, 0,84                 | 0,004                  |

Lưu ý: Thất bại điều trị ở Tuần 6 hoặc sau đó (Nghiên cứu UV I), hoặc Tuần 2 hoặc sau đó (Nghiên cứu UV II), đã được tính là biến cố. Những trường hợp rút khỏi nghiên cứu do nguyên nhân không phải là thất bại điều trị đã được kiểm duyệt vào lúc rút ra khỏi nghiên cứu.

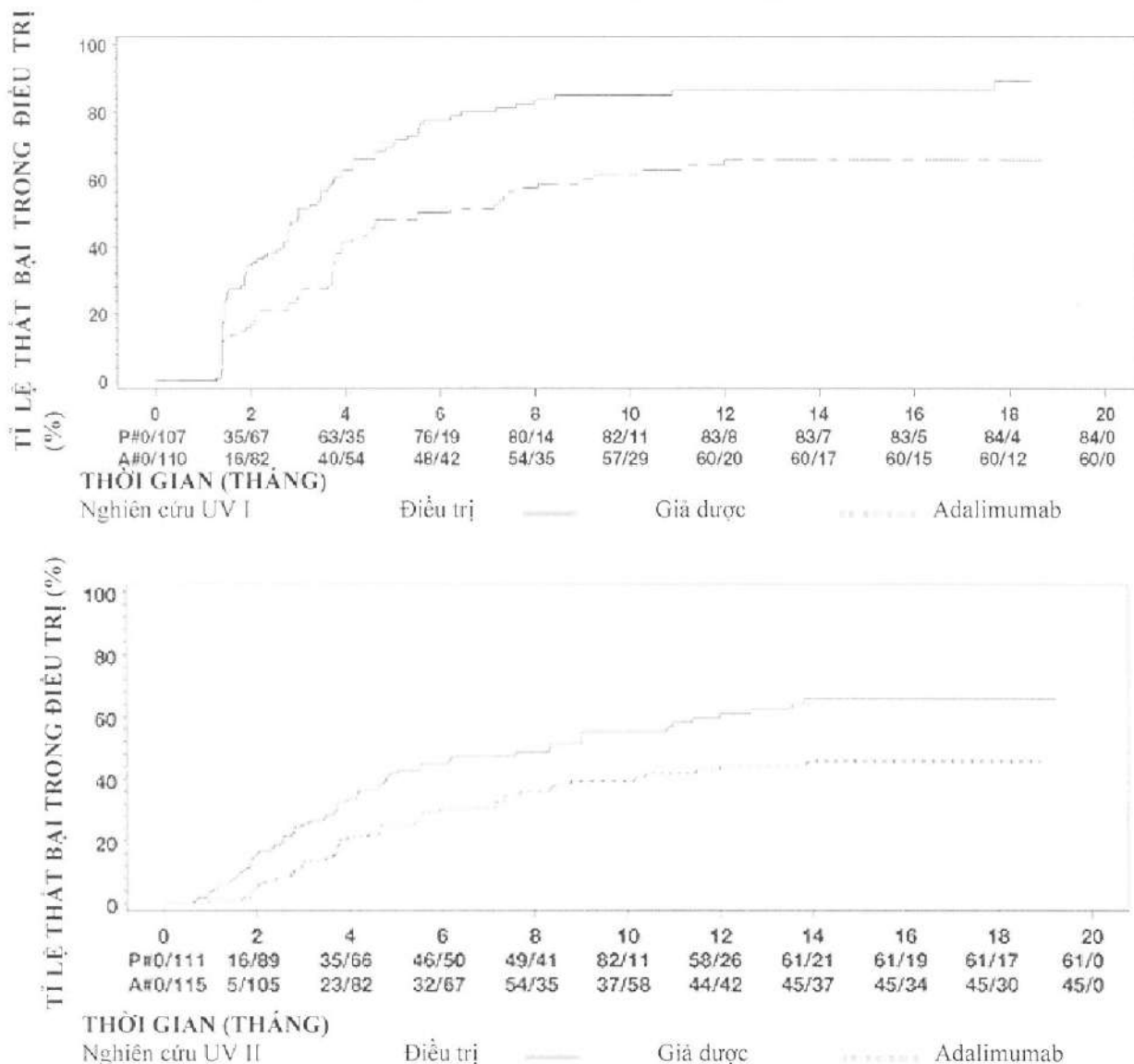
<sup>a</sup> HR của adalimumab so với giả được có từ phân tích hồi quy nguy cơ theo tỉ lệ, coi sự điều trị là yếu tố.

<sup>b</sup> Giá trị P 2 phía có từ kiểm định log-rank.

KS

NE = Không ước lượng được. Có ít hơn một nửa các đối tượng có nguy cơ xảy ra biến cố.

Hình 1: Đường Cong Kaplan-Meier Tóm Tắt Thời Gian Tối Khi Thất Bại Điều Trị Ở Tuần 6 Hoặc Sau Đó (Nghiên Cứu UV I) Hoặc Ở Tuần 2 Hoặc Sau Đó (Nghiên Cứu UV II)



Lưu ý: P# = Giả dược (Số lượng biến cố/Số lượng nguy cơ); A# = HUMIRA (Số lượng biến cố/Số lượng nguy cơ).

Trong nghiên cứu UV I, sự khác nhau đáng kể có ý nghĩa thống kê nghiêng về adalimumab so với giả dược đã được quan sát thấy trong mỗi tiêu chí của thất bại điều trị. Trong nghiên cứu UV II, sự khác nhau đáng kể có ý nghĩa thống kê chỉ được thấy ở tiêu chí đặc thủy tinh thể, nhưng các tiêu chí khác vẫn nghiêng về hơn cho adalimumab.

Trong số 417 đối tượng được chọn vào nghiên cứu mở rộng kéo dài không kiểm chứng của nghiên cứu UV I và UV II, 46 đối tượng được coi là không đủ điều kiện (ví dụ: phát triển biến chứng thứ phát do bệnh lý vòng mạc tiểu đường, do phẫu thuật đặc thủy tinh thể hoặc phẫu thuật thay thủy tinh thể) và được loại trừ khỏi phân tích ban đầu về hiệu quả. Trong số 371 bệnh nhân còn lại, 276 bệnh nhân được đánh giá đạt 78 tuần điều trị adalimumab nhân mô. Dựa trên phương pháp tiếp cận dữ liệu quan sát được, 222 (80,4%) bệnh ngừng hoạt động (không có tổn thương viêm hoạt động, tế bào tiền phòng  $\leq 0,5+$ , VH  $\leq 0,5+$ ) với liều steroid đồng thời  $\leq 7,5$  mg mỗi ngày và 184 (66,7%) bệnh ngừng hoạt động mà không dùng steroid. Thị lực chính kính tối đa đã được cải thiện hoặc duy trì (tăng nặng thêm  $< 5$  chữ cái) ở 88,4% số con mắt ở tuần 78. Trong số các bệnh nhân ngừng nghiên cứu trước tuần 78, 11% ngừng do tác dụng phụ và 5% do không đáp ứng đủ với điều trị adalimumab.

#### Chất lượng cuộc sống

Những kết cục do bệnh nhân báo cáo về chức năng liên quan đến thị lực đã được đánh giá ở cả hai nghiên cứu lâm sàng, bằng cách dùng NEI VFQ-25. Humira ưu thế hơn trong phần lớn những điểm số phụ với sự khác nhau trung bình có ý nghĩa thống kê về thị lực chung, đau mắt, thị lực gần, sức khỏe tinh thần, và tổng điểm trong Nghiên cứu UV I, về thị lực chung và sức khỏe tinh thần trong Nghiên cứu UV II. Những ảnh hưởng liên quan đến thị lực không ủng hộ nhiều cho Humira về khả năng nhìn màu trong nghiên cứu UV I và về khả năng nhìn màu, thị lực ngoại biên và thị lực gần trong Nghiên cứu UV II.

Viêm màng bồ đào trẻ em

Handwritten signature/initials.

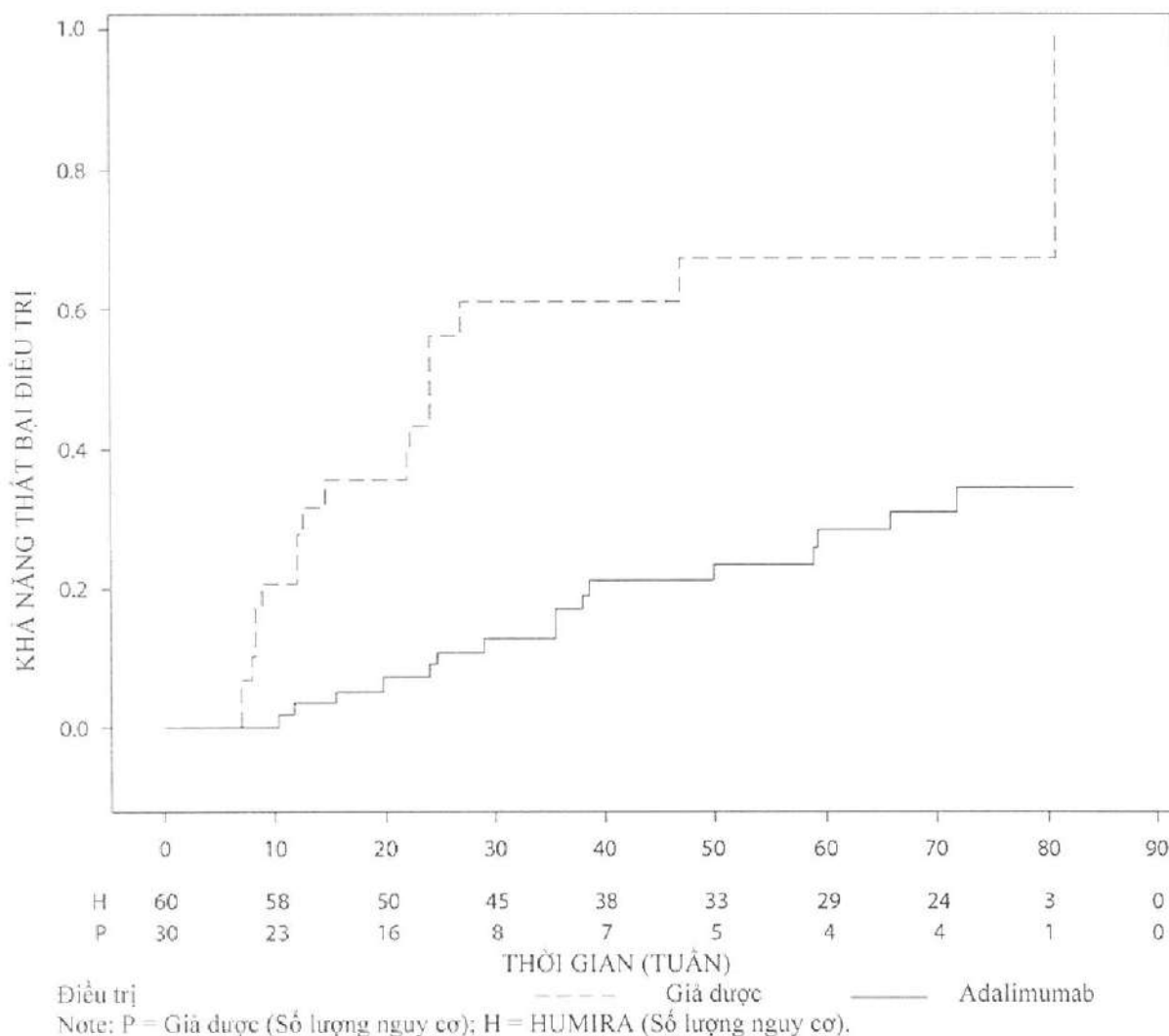
Tính an toàn và hiệu quả của Humira được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm chứng ở 90 bệnh nhi từ 2 đến < 8 tuổi bị viêm màng bồ đào trước liên quan đến viêm khớp tự phát thiếu niên hoạt động, những bệnh nhân mà bệnh dai dẳng dù đã điều trị với ít nhất 12 tuần methotrexate. Bệnh nhân được dùng giả dược hoặc 20 mg adalimumab (nếu < 30 kg) hoặc 40 mg adalimumab (nếu  $\geq 30$  kg) mỗi hai tuần, kết hợp với liều ban đầu của methotrexate.

Kết cục chính yếu là 'thời gian tới khi thất bại điều trị'. Các tiêu chí xác định thất bại điều trị là tình trạng xấu đi hoặc không được cải thiện viêm mắt, cải thiện một phần với sự phát triển của bệnh đồng thời tại mắt hoặc xấu đi của bệnh đồng thời tại mắt, không được phép sử dụng thuốc đồng thời và ngưng điều trị trong một thời gian dài.

#### Đáp ứng lâm sàng

Adalimumab chậm đáng kể thời gian tới khi thất bại điều trị, so với giả dược (xem **Hình 2**,  $P < 0,0001$  từ log rank test). Thời gian trung vị tới khi thất bại điều trị là 24,1 tuần đối với các đối tượng điều trị bằng giả dược, trong khi thời gian trung vị tới khi thất bại điều trị là không ước lượng được cho các đối tượng được điều trị bằng adalimumab vì chưa đến một nửa số đối tượng này bị thất bại điều trị. Adalimumab giảm đáng kể nguy cơ thất bại điều trị 75% so với giả dược, được thể hiện bằng tỷ lệ nguy cơ (HR = 0,25 [KTC 95%: 0,12; 0,49]).

**Hình 2:** Đường Kaplan-Meier tóm tắt thời gian tới khi thất bại điều trị ở nghiên cứu viêm màng bồ đào trẻ em



#### **Tính sinh miễn dịch**

Sự hình thành kháng thể kháng adalimumab có liên quan đến sự gia tăng độ thanh thải và làm giảm hiệu quả của adalimumab. Không có sự tương quan rõ ràng giữa sự hiện diện của kháng thể kháng adalimumab và việc xảy ra các biến cố bất lợi.

Những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong nghiên cứu I, II, và III đã được kiểm tra ở nhiều thời điểm về kháng thể kháng adalimumab trong suốt khoảng thời gian từ 6 đến 12 tháng. Trong những thử nghiệm chủ chốt, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 5,5% (58/1053) bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab, so với 0,5% (2/370) ở nhóm giả dược. Ở những bệnh nhân không được cho sử dụng methotrexate đồng thời, tỉ lệ là 12,4%, so với 0,6% khi adalimumab được sử dụng kèm theo với methotrexate.

Ở những bệnh nhân bị viêm đa khớp tự phát ở thanh thiếu niên ở độ tuổi từ 4 đến 17 tuổi, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 15,8% (27/171) bệnh nhân đã được điều trị bằng adalimumab. Ở những bệnh nhân không được cho sử dụng methotrexate đồng thời, tỉ lệ là 25,6% (22/86), so với 5,9% (5/85) khi adalimumab được sử dụng kèm theo với methotrexate. Ở những bệnh nhân bị viêm đa khớp tự phát tuổi thiếu niên ở độ tuổi từ 2 đến 4 tuổi và cân nặng dưới 15 kg,

*Handwritten signature*

kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 7% (1/15) bệnh nhân, và một bệnh nhân được sử dụng đồng thời với methotrexate.

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp thể viêm điểm bám gân, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 10,9% (5/46) bệnh nhân đã được điều trị bằng adalimumab. Ở những bệnh nhân không được sử dụng methotrexate đồng thời, tỉ lệ là 13,6% (3/22), so với 8,3% (2/24) khi adalimumab được sử dụng kèm theo với methotrexate.

Ở những bệnh nhân bị viêm khớp vẩy nến, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 10% (38/376) bệnh nhân đã được điều trị bằng adalimumab. Ở những bệnh nhân không được sử dụng methotrexate đồng thời, tỉ lệ là 13,5% (24/178 bệnh nhân), so với 7% (14 of 198 bệnh nhân) khi adalimumab được sử dụng kèm theo với methotrexate.

Ở những bệnh nhân bị viêm cột sống dính khớp, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 17/204 bệnh nhân (8,3%) đã được điều trị bằng adalimumab. Ở những bệnh nhân không được sử dụng methotrexate đồng thời, tỉ lệ là 16/185 (8,6%), so với 1/19 (5,3%) khi adalimumab được sử dụng kèm theo với methotrexate.

Ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 7/269 bệnh nhân (2,6%) và ở 19/487 bệnh nhân (3,9%) bị viêm loét đại tràng.

Ở những bệnh nhân bị vẩy nến, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 77/920 bệnh nhân (8,4%) đã được điều trị bằng đơn trị liệu adalimumab.

Ở những bệnh nhân bị bệnh vẩy nến thể mảng ở người lớn điều trị bằng đơn trị liệu adalimumab dài hạn, đã tham gia vào nghiên cứu ngưng thuốc và điều trị lại, tỉ lệ kháng thể kháng adalimumab sau khi điều trị lại (11 trong 482 bệnh nhân; 2,3%) giống với tỉ lệ nhận thấy trước khi rút ra khỏi nghiên cứu (11 trong 590 bệnh nhân; 1,9%).

Ở những bệnh nhân bị vẩy nến ở trẻ em, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 5/38 bệnh nhân (13%) đã được điều trị bằng đơn trị liệu adalimumab với liều 0,8mg/kg.

Ở những bệnh nhân bị viêm tuyến mồ hôi móng mù mức độ vừa đến nặng, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 10/99 bệnh nhân (10,1%) đã được điều trị bằng adalimumab.

Ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn ở trẻ em dạng hoạt động mức độ vừa đến nặng, tỉ lệ phát triển kháng thể kháng adalimumab ở bệnh nhân đã sử dụng adalimumab là 3,3%.

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị viêm màng bồ đào không nhiễm trùng, kháng thể kháng adalimumab đã được nhận biết ở 4,8% (12/249) bệnh nhân đã được điều trị bằng adalimumab.

Bởi vì phân tích về tính sinh miễn dịch là một kết quả riêng, nên sự so sánh tỉ lệ kháng thể với các thuốc khác là không phù hợp.

#### **Đối tượng nghiên cứu trẻ em**

Cơ quan quản lý dược phẩm châu Âu đã hoãn lại nghĩa vụ nộp các kết quả nghiên cứu đối với Humira ở một hoặc nhiều tập con của đối tượng nghiên cứu trẻ em về viêm loét đại tràng, xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** về thông tin cách sử dụng cho trẻ em.

#### **ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

##### **Hấp thu và phân bố**

Sau khi tiêm dưới da liều đơn 40 mg, sự hấp thu và phân bố của adalimumab chậm, với nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được sau khi tiêm khoảng 5 ngày. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của adalimumab được đánh giá từ ba nghiên cứu cho một liều đơn 40 mg tiêm dưới da là 64%. Sau khi tiêm tĩnh mạch những liều đơn biến thiên từ 0,25 đến 10 mg/kg, nồng độ tỉ lệ với liều dùng. Sau khi tiêm liều 0,5 mg/kg (~40 mg), độ thanh thải biến thiên từ 11 đến 15 ml/giờ, thể tích phân bố ( $V_{ss}$ ) biến thiên từ 5 đến 6 lít và thời gian bán thải ở giai đoạn cuối cùng trung bình xấp xỉ là hai tuần. Nồng độ adalimumab trong hoạt dịch của một vài bệnh nhân viêm khớp dạng thấp biến thiên từ 31-96% so với nồng độ trong huyết thanh.

Sau khi tiêm dưới da adalimumab 40 mg mỗi hai tuần một lần ở những bệnh nhân trưởng thành bị viêm khớp dạng thấp (RA), thì nồng độ thấp nhất trung bình ở trạng thái ổn định lần lượt xấp xỉ 5 µg/ml (không sử dụng methotrexate đồng thời) và 8 đến 9 µg/ml (có sử dụng methotrexate đồng thời). Nồng độ thấp nhất của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định tăng lên một cách mạnh mẽ theo tỉ lệ với liều dùng 20, 40, 80 mg tiêm dưới da mỗi hai tuần một lần và mỗi tuần một lần.

Sau khi tiêm dưới da liều 24 mg/m<sup>2</sup> (lên đến liều tối đa là 40 mg) mỗi 2 tuần một lần cho những bệnh nhân bị viêm đa khớp tự phát ở thanh thiếu niên (JIA) ở độ tuổi từ 4 đến 17 tuổi, thì nồng độ thấp nhất trung bình của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định (giá trị được đo từ tuần 20 đến tuần 48) là  $5,6 \pm 5,6$  µg/ml (102% CV) cho trường hợp adalimumab không sử dụng đồng thời với methotrexate và  $10,9 \pm 5,2$  µg/ml (47,7% CV) cho trường hợp có sử dụng methotrexate đồng thời.

Ở những bệnh nhân bị viêm đa khớp tự phát tuổi thiếu niên ở độ tuổi từ 2 đến < 4 tuổi hoặc ≥ 4 tuổi và có cân nặng < 15 kg, được cho liều adalimumab 24 mg/m<sup>2</sup>, thì nồng độ thấp nhất trung bình của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định là  $6,0 \pm 6,1$  µg/ml (101% CV) cho trường hợp adalimumab không sử dụng đồng thời với methotrexate và  $7,9 \pm 5,6$  µg/ml (71,2% CV) cho trường hợp có sử dụng methotrexate đồng thời.

Sau khi tiêm dưới da liều 24 mg/m<sup>2</sup> (lên đến liều tối đa là 40 mg) mỗi 2 tuần một lần cho những bệnh nhân bị viêm khớp thể viêm điểm bám gân ở độ tuổi từ 6 đến 17 tuổi, thì nồng độ thấp nhất trung bình của adalimumab trong huyết thanh ở trạng

15

thái ổn định (giá trị được đo ở tuần 24) là  $8,8 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  cho trường hợp adalimumab không sử dụng đồng thời với methotrexate và  $11,8 \pm 4,3 \mu\text{g/ml}$  cho trường hợp có sử dụng methotrexate đồng thời.

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị vẩy nến, nồng độ thấp nhất trung bình ở trạng thái ổn định là  $5 \mu\text{g/ml}$  trong suốt quá trình điều trị đơn liệu pháp adalimumab 40 mg mỗi cách tuần 1 lần.

Sau khi tiêm dưới da liều 0,8 mg/kg (lên đến liều tối đa là 40 mg) mỗi 2 tuần một lần cho những bệnh nhân trẻ em vẩy nến thể mảng mạn tính, thì nồng độ thấp nhất trung bình  $\pm$  SD của adalimumab ở trạng thái ổn định xấp xỉ là  $7,4 \pm 5,8 \mu\text{g/mL}$  (79% CV).

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, liều 160 mg Humira ở tuần 0 theo sau là liều 80 mg ở tuần 2 đã đạt được nồng độ thấp nhất của adalimumab trong huyết thanh xấp xỉ là 7 đến 8  $\mu\text{g/mL}$  ở tuần 2 và tuần 4. Nồng độ trung bình ở giai đoạn ổn định từ tuần 12 đến tuần 36 xấp xỉ là 8 đến 10  $\mu\text{g/mL}$  trong suốt quá trình điều trị bằng adalimumab 40 mg mỗi tuần 1 lần.

Sự phơi nhiễm với adalimumab ở bệnh nhân viêm tuyến mồ hôi mưng mủ tuổi vị thành niên được dự đoán bằng sử dụng mô hình được động học bệnh nhân và mô phỏng dựa trên được động học chỉ định - chéo ở bệnh nhi khác (bệnh vẩy nến trẻ em, viêm khớp tự phát thanh thiếu niên, bệnh Crohn trẻ em và viêm khớp thể viêm điểm bám gân). Liều dùng cho trẻ vị thành niên được khuyến cáo là 40 mg mỗi hai tuần. Sự phơi nhiễm với adalimumab có thể bị ảnh hưởng bởi kích thước cơ thể, thanh thiếu niên có trọng lượng cơ thể cao hơn và đáp ứng không đầy đủ có thể được hưởng lợi từ việc nhận liều khuyến cáo của người trưởng thành là 40 mg mỗi tuần.

Ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn, được cho liều tải 80 mg Humira ở tuần 0 theo sau là 40 mg Humira ở tuần 2 đạt được nồng độ thấp nhất của adalimumab trong huyết thanh xấp xỉ là  $5,5 \mu\text{g/ml}$  trong suốt giai đoạn khởi đầu. Liều tải 160 mg Humira ở tuần 0 theo sau là 80 mg Humira ở tuần 2 đạt được nồng độ thấp nhất của adalimumab trong huyết thanh xấp xỉ là  $12 \mu\text{g/ml}$  trong suốt giai đoạn khởi đầu. Nồng độ thấp nhất trung bình ở trạng thái ổn định xấp xỉ là  $7 \mu\text{g/ml}$  được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn mà đã duy trì sử dụng liều 40 mg Humira mỗi hai tuần.

Trong số những bệnh nhân trẻ em bị Crohn mức độ vừa đến nặng, liều ban đầu adalimumab nhận mớ là 160/80 mg hoặc 80/40 mg lần lượt ở tuần 0 và 2, tùy thuộc vào ngưỡng cân nặng cơ thể 40 kg. Ở tuần 4, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên 1:1 để vào nhóm điều trị duy trì với liều chuẩn (40/20 mg mỗi hai tuần) hoặc là liều thấp (20/10 mg mỗi hai tuần) dựa vào cân nặng cơ thể của họ. Nồng độ thấp nhất trung bình ( $\pm$ SD) của adalimumab trong huyết thanh đạt được ở tuần 4 là  $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$  ở bệnh nhân  $\geq 40 \text{ kg}$  (160/80 mg) và  $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$  ở bệnh nhân  $< 40 \text{ kg}$  (80/40 mg).

Đối với những bệnh nhân mà tiếp tục liệu pháp điều trị đã được phân ngẫu nhiên của họ thêm một thời gian nữa, nồng độ thấp nhất trung bình ( $\pm$ SD) của adalimumab ở tuần 52 là  $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$  ở nhóm liều chuẩn và  $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$  ở nhóm liều thấp. Nồng độ trung bình được duy trì ở những bệnh nhân mà tiếp tục điều trị bằng adalimumab mỗi hai tuần trong 52 tuần. Đối với những bệnh nhân mà liều dùng được tăng từ chế độ điều trị mỗi hai tuần sang mỗi tuần, nồng độ trung bình ( $\pm$ SD) của adalimumab trong huyết thanh ở tuần 52 là  $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, mỗi tuần) và  $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (20/10 mg, mỗi tuần).

Ở những bệnh nhân bị viêm loét đại tràng, được cho liều tải 160 mg Humira ở tuần 0 theo sau là 80 mg Humira ở tuần 2 đạt được nồng độ thấp nhất của adalimumab trong huyết thanh xấp xỉ là  $12 \mu\text{g/ml}$  trong suốt giai đoạn khởi đầu. Nồng độ thấp nhất trung bình ở trạng thái ổn định xấp xỉ là  $8 \mu\text{g/ml}$  được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị viêm loét đại tràng mà đã duy trì sử dụng liều 40 mg Humira mỗi 2 tuần.

Ở những bệnh nhân trưởng thành bị viêm màng bồ đào, được cho liều tải 80 mg adalimumab ở tuần 0 theo sau là 40 mg adalimumab mỗi hai tuần bắt đầu vào tuần 1, thu được kết quả là nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định xấp xỉ là 8 đến 10  $\mu\text{g/ml}$ .

Sự phơi nhiễm với adalimumab ở bệnh nhân viêm tuyến mồ hôi mưng mủ vị thành niên được dự đoán bằng sử dụng mô hình được động học bệnh nhân và mô phỏng dựa trên được động học chỉ định - chéo ở bệnh nhi khác (bệnh vẩy nến trẻ em, viêm khớp tự phát vị thành niên, bệnh Crohn trẻ em và viêm khớp có liên quan đến viêm điểm bám gân). Không có dữ liệu phơi nhiễm lâm sàng sẵn có về việc sử dụng liều tải ở trẻ em  $< 6$  tuổi. Các phơi nhiễm được dự đoán chỉ ra rằng trong trường hợp không có methotrexate, một liều tải có thể dẫn đến sự gia tăng ban đầu về phơi nhiễm toàn thân.

Mô hình được động học và được động học/được lực học và mô phỏng dự đoán so sánh sự phơi nhiễm adalimumab và hiệu quả ở những bệnh nhân được điều trị với 80 mg mỗi hai tuần khi so sánh với 40 mg mỗi tuần (bao gồm bệnh nhân trưởng thành bị viêm khớp dạng thấp (RA), viêm tuyến mồ hôi mưng mủ (HS), viêm loét đại tràng (UC), bệnh Crohn (CD) hoặc vẩy nến (Ps), bệnh nhân thiếu niên và bệnh nhi  $\geq 40 \text{ kg}$  bị bệnh Crohn (CD)).

#### Mối quan hệ đáp ứng - phơi nhiễm ở trẻ em

Trên cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân viêm khớp tự phát tuổi thanh thiếu niên (viêm khớp tự phát tuổi thiếu niên - pJIA và Viêm khớp thể viêm điểm bám gân - ERA), mối quan hệ đáp ứng - phơi nhiễm được thiết lập giữa nồng độ trong huyết tương và đáp ứng PedACR 50. Nồng độ trong huyết tương adalimumab tạo ra một nửa khả năng tối đa của đáp ứng PedACR 50 (EC50) là  $3 \mu\text{g/ml}$  (95% CI: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Mối quan hệ đáp ứng-phơi nhiễm giữa nồng độ adalimumab và hiệu quả ở bệnh nhi bị bệnh vẩy nến mảng mạn tính nặng đã được thiết lập cho PASI 75 và PGA sạch hoặc gần sạch, tương ứng. PASI 75 và PGA sạch hoặc gần sạch tăng lên khi tăng nồng độ adalimumab, cả hai đều có EC50 tương đương khoảng  $4,5 \mu\text{g/ml}$  (trường ứng 95% CI 0,4-47,6 và 1,9-10,5).

#### Thải trừ

Tập hợp các phân tích được động học với dữ liệu thu được từ 1.300 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã phát hiện ra một khuynh hướng là độ thanh thải của adalimumab cao hơn rõ ràng khi khối lượng cơ thể tăng. Sau khi điều chỉnh sự khác nhau về khối lượng, giới tính và tuổi có một ảnh hưởng rất nhỏ lên độ thanh thải của adalimumab. Nồng độ trong huyết thanh của adalimumab dạng tự do (không gắn với kháng thể kháng adalimumab, AAA) đã được thấy là thấp hơn ở những bệnh nhân có AAA có thể đo được.

#### **Bệnh gan hoặc bệnh thận**

Humira chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân suy gan hoặc suy thận.

#### **DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Dữ liệu tiền lâm sàng chỉ ra rằng không có nguy cơ đặc biệt nào khi thuốc được sử dụng cho người dựa vào những nghiên cứu về độc tính của liều đơn, độc tính liều lặp lại, và độc tính ở cấp độ di truyền.

Một nghiên cứu về sự phát triển chu sinh/độc tính phát triển ở phôi thai đã được thực hiện trên loài khỉ cynomologous với liều 0, 30 và 100 mg/kg (9-17 con khỉ/nhóm) và đã chỉ ra là không có bằng chứng có hại cho thai nhi do adalimumab.

Nghiên cứu về khả năng sinh ung thư và đánh giá chuẩn về độc tính trên thai nhi và trẻ sơ sinh chưa được thực hiện với adalimumab vì thiếu mô hình phù hợp cho một kháng thể do có phản ứng chéo giới hạn với TNF của loài gặm nhấm và sự phát triển của những kháng thể trung hòa ở loài gặm nhấm.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Dung dịch tiêm HUMIRA 40 mg chứa trong bút tiêm đơn liều cho bệnh nhân sử dụng.

Hộp carton chứa 2 vi, mỗi vi đựng 1 miếng vải tẩm cồn và 1 bút tiêm nạp sẵn thuốc (0,4 ml dung dịch vô khuẩn).

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

Bảo quản thuốc ở nhiệt độ 2-8°C (trong tủ lạnh). Không được làm đông lạnh. Giữ nguyên bút tiêm trong hộp giấy, tránh ánh sáng.

#### **TƯƠNG KÝ**

Do các nghiên cứu về tính tương kỵ còn thiếu, thuốc này phải không được trộn lẫn với các thuốc khác.

#### **HẠN DÙNG**

2 năm kể từ ngày sản xuất.

#### **TIÊU CHUẨN**

Tiêu chuẩn cơ sở.

#### **TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

Cơ sở sản xuất và đóng gói cấp 1:

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG,  
Schutzenstrasse 87 and 99-101, 88212 Ravensburg, Germany (Đức).

Cơ sở đóng gói cấp 2:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG,  
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany (Đức).

Cơ sở xuất xưởng:

AbbVie Biotechnology GmbH,  
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany (Đức).



TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
*Nguyễn Ngọc Anh*