



This specification
is NAFS compliant



Hyrimoz®
solution for injection
adalimumab
40 mg/0.4 ml

Rx Thuốc kê đơn

Hyrimoz®

One 0.4 ml pre-filled pen contains 40 mg adalimumab.
Excipients: adipic acid, mannitol, polysorbate 80, hydrochloric acid, sodium hydroxide, water for injections.
Store in a refrigerator (2°C-8°C). Do not freeze.
Keep the pre-filled pens in the outer carton in order to protect from light.
Read the package leaflet before use.
Keep out of the sight and reach of children.

Mỗi bút tiêm đóng sẵn thuốc 0,4 ml chứa 40 mg adalimumab.
Hộp 4 bút tiêm 0,4ml đóng sẵn thuốc.
Dung dịch tiêm đóng sẵn trong bút tiêm.
Tiêm dưới da. Chỉ dùng một lần.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Để xa tầm tay trẻ em.
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
NSX, HD, SLSX: xem "MFD", "EXP", "LOT" in trên bao bì. Nếu hạn dùng chỉ có thông tin tháng và năm hết hạn thì hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn.
Bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C). Không để đông lạnh. Giữ bút tiêm đóng sẵn thuốc trong hộp để tránh ánh sáng.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS
DNKK:
SDK:

Hyrimoz®
solution for injection
adalimumab
40 mg/0.4 ml

Novartis Pharmaceuticals Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10, 6330 Langkampfen, Austria/A-6
Cơ sở sản xuất:
Xuất xứ: Áo

300103457

MFD/NSX
EXP/HD
LOT/SLSX

Rx - Prescription Drugs

Hyrimoz®

solution for injection
in pre-filled pen
adalimumab
40 mg/0.4 ml

**Subcutaneous use.
For single use only.**



4 pre-filled pens (SensReady®)

SANDOZ

Hyrimoz® 40 mg/0.4 ml
solution for injection
adalimumab

300103457



1:1



Lot/Exp will be embossed during manufacturing process.



Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

1. Tên thuốc

HYRIMOZ®

2. Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo khi dùng thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

3. Thành phần công thức thuốc

Mỗi bút tiêm đóng sẵn thuốc 0,4 ml chứa:

Thành phần dược chất: Adalimumab 40 mg

Thành phần tá dược: Acid adipic, mannitol, polysorbate 80, acid hydrochloric, natri hydroxide, nước pha tiêm.

4. Dạng bào chế

Dung dịch tiêm.

Dung dịch trong suốt đến hơi đục, không màu hoặc hơi vàng nhạt.

5. Chỉ định

Viêm khớp dạng thấp

Hyrimoz phối hợp với methotrexate, được chỉ định để:

- điều trị viêm khớp dạng thấp thể hoạt động từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn khi đáp ứng không đầy đủ với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh bao gồm methotrexate.
- điều trị viêm khớp dạng thấp nặng, thể hoạt động và tiến triển ở người lớn trước đây không được điều trị bằng methotrexate.

Hyrimoz có thể được dùng dưới dạng đơn trị liệu trong trường hợp không dung nạp với methotrexate hoặc khi việc tiếp tục điều trị bằng methotrexate là không thích hợp.

Adalimumab đã cho thấy là làm giảm tốc độ tiến triển của tổn thương khớp khi được đánh giá bằng chụp X-quang và cải thiện chức năng thể chất khi dùng phối hợp với methotrexate.

Viêm khớp tự phát thiếu niên

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp

Hyrimoz phối hợp với methotrexate được chỉ định để điều trị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp hoạt động ở bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên có đáp ứng không đầy đủ với một hoặc nhiều thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh (DMARD). Hyrimoz có thể được dùng dưới dạng đơn trị liệu trong trường hợp không dung nạp với methotrexate hoặc khi việc tiếp tục điều trị bằng methotrexate là không thích hợp (về hiệu quả trong đơn trị liệu, xem phần Đặc tính dược lực học). Adalimumab chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 2 tuổi.

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm khớp thể viêm điểm bám gân hoạt động ở bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với liệu pháp thông thường (xem phần Đặc tính dược lực học).

Viêm khớp cột sống thể trục

Viêm cột sống dính khớp (Ankylosing spondylitis - AS)

Hyrimoz được chỉ định để điều trị cho người lớn bị viêm cột sống dính khớp nặng thể hoạt động có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp thông thường.

Viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang về viêm cột sống dính khớp

Hyrimoz được chỉ định để điều trị cho người lớn bị viêm khớp cột sống thể trục nặng không có bằng chứng trên phim chụp X-quang về viêm cột sống dính khớp nhưng có dấu hiệu khách quan về viêm do tăng protein hoạt tính C (CRP) và/hoặc các dấu hiệu trên chụp cộng hưởng từ (MRI) là những người có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với thuốc chống viêm không steroid (NSAID).

Viêm khớp vảy nến

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm khớp vảy nến thể hoạt động và tiến triển ở người lớn khi đáp ứng không đầy đủ với điều trị bằng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh trước đây.

Adalimumab đã cho thấy là làm giảm tốc độ tiến triển của tổn thương khớp ngoại biên khi được đánh giá bằng chụp X-quang ở bệnh nhân có các phân nhóm đối xứng đa khớp của bệnh (xem phần Đặc tính dược lực học) và cải thiện chức năng thể chất.

Bệnh vảy nến

Hyrimoz được chỉ định để điều trị bệnh vảy nến thể mảng mạn tính từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn là đối tượng cho liệu pháp toàn thân.

Bệnh vảy nến thể mảng ở trẻ em

Hyrimoz được chỉ định để điều trị bệnh vảy nến thể mảng mạn tính nặng ở trẻ em và thanh thiếu niên từ 4 tuổi trở lên có đáp ứng không đầy đủ hoặc là đối tượng không thích hợp cho

liệu pháp tại chỗ và liệu pháp quang học.

Viêm tuyến mồ hôi mủ (Hidradenitis suppurativa - HS)

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm tuyến mồ hôi mủ (acne inversa) thể hoạt động từ trung bình đến nặng ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp toàn thân thông thường đối với viêm tuyến mồ hôi mủ (xem phần Đặc tính được lực học và Đặc tính dược động học).

Bệnh Crohn

Hyrimoz được chỉ định để điều trị bệnh Crohn thể hoạt động từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn không đáp ứng mặc dù đã dùng liệu trình điều trị đầy đủ và thỏa đáng bằng corticosteroid và/hoặc thuốc ức chế miễn dịch; hoặc những người không dung nạp hoặc có chống chỉ định y khoa đối với các liệu pháp đó.

Bệnh Crohn ở trẻ em

Hyrimoz được chỉ định để điều trị bệnh Crohn thể hoạt động từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân trẻ em (từ 6 tuổi trở lên) có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp thông thường bao gồm liệu pháp dinh dưỡng chính, corticosteroid và/hoặc thuốc điều hòa miễn dịch, hoặc không dung nạp hoặc có chống chỉ định đối với các liệu pháp đó.

Viêm loét đại tràng

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm loét đại tràng thể hoạt động từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân người lớn có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp thông thường bao gồm corticosteroid và 6-mercaptopurine (6-MP) hoặc azathioprine (AZA) hoặc không dung nạp hoặc có chống chỉ định y khoa đối với các liệu pháp đó.

Viêm loét đại tràng ở trẻ em

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm loét đại tràng thể hoạt động từ trung bình đến nặng ở bệnh nhân trẻ em (từ 6 tuổi trở lên) có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp cổ điển bao gồm corticosteroid và 6-mercaptopurine (6-MP) hoặc azathioprine (AZA) hoặc không dung nạp hoặc có chống chỉ định y khoa đối với các liệu pháp đó.

Viêm màng bồ đào

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm màng bồ đào trung gian, viêm màng bồ đào sau và viêm màng bồ đào lan tỏa không do nhiễm khuẩn ở bệnh nhân người lớn có đáp ứng không đầy đủ với corticosteroid, ở bệnh nhân cần corticosteroid giới hạn, hoặc ở những người không thích hợp với điều trị bằng corticosteroid.

Viêm màng bồ đào ở trẻ em

Hyrimoz được chỉ định để điều trị viêm màng bồ đào trước mạn tính không do nhiễm khuẩn ở bệnh nhân trẻ em từ 2 tuổi trở lên có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với liệu pháp

thông thường, hoặc không thích hợp với liệu pháp thông thường.

6. Cách dùng, Liều dùng

Việc điều trị bằng Hyrimoz nên được bắt đầu và giám sát bởi các bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong chẩn đoán và điều trị các tình trạng bệnh lý mà Hyrimoz được chỉ định. Các bác sĩ nhãn khoa nên tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa thích hợp trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc). Bệnh nhân được điều trị bằng Hyrimoz nên được cấp thẻ cảnh báo bệnh nhân.

Sau khi được huấn luyện thích hợp về kỹ thuật tiêm, bệnh nhân có thể tự tiêm Hyrimoz nếu bác sĩ của họ xác định rằng việc đó là thích hợp và có sự theo dõi y khoa khi cần thiết.

Trong khi điều trị bằng Hyrimoz, nên tối ưu hóa các liệu pháp điều trị đồng thời khác (ví dụ corticosteroid và/hoặc thuốc điều hòa miễn dịch).

Liều lượng

Viêm khớp dạng thấp

Liều khuyến cáo của Hyrimoz cho bệnh nhân người lớn bị viêm khớp dạng thấp là 40 mg adalimumab, dùng 2 tuần một lần dưới dạng một liều đơn bằng cách tiêm dưới da. Nên tiếp tục dùng methotrexate trong khi điều trị bằng Hyrimoz.

Có thể tiếp tục dùng glucocorticoid, salicylate, thuốc kháng viêm không steroid hoặc thuốc giảm đau trong khi điều trị bằng Hyrimoz. Về sự phối hợp với các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh khác ngoài methotrexate, xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc và Đặc tính được lực học.

Trong đơn trị liệu, một số bệnh nhân bị giảm đáp ứng với Hyrimoz 40 mg, 2 tuần một lần có thể đáp ứng tốt từ việc tăng liều đến adalimumab 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần.

Dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được trong vòng 12 tuần điều trị. Nên xem xét lại việc tiếp tục điều trị ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Tạm ngưng liệu

Có thể cần phải tạm ngưng liệu, ví dụ trước khi phẫu thuật hoặc nếu xảy ra nhiễm khuẩn nghiêm trọng.

Dữ liệu hiện có cho thấy việc dùng lại adalimumab sau khi ngừng điều trị trong 70 ngày hoặc lâu hơn có cùng mức độ đáp ứng lâm sàng và hồ sơ về an toàn tương tự như trước khi tạm ngưng liệu.

Viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-

quang về viêm cột sống dính khớp và viêm khớp vảy nến

Liều khuyến cáo của Hyrimoz cho bệnh nhân bị viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cột sống thể trực không có bằng chứng trên phim chụp X-quang về viêm cột sống dính khớp và cho bệnh nhân bị viêm khớp vảy nến là 40 mg adalimumab dùng 2 tuần một lần dưới dạng liều đơn bằng cách tiêm dưới da.

Dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được trong vòng 12 tuần điều trị. Nên xem xét lại việc tiếp tục điều trị ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Bệnh vảy nến

Liều khuyến cáo của Hyrimoz cho bệnh nhân người lớn là một liều khởi đầu 80 mg tiêm dưới da, tiếp theo là 40 mg tiêm dưới da 2 tuần một lần bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu.

Dung dịch tiêm trong ống tiêm đóng sẵn thuốc và/hoặc bút tiêm đóng sẵn thuốc Hyrimoz 40 mg hiện có cho liều duy trì.

Nên xem xét lại cẩn thận việc tiếp tục điều trị sau 16 tuần ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Sau 16 tuần, những bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với Hyrimoz 40 mg, 2 tuần một lần có thể đáp ứng từ việc tăng liều đến 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần. Cần xem xét lại cẩn thận về lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần ở bệnh nhân có đáp ứng không đầy đủ sau khi tăng liều (xem phần Đặc tính dược lực học). Nếu đáp ứng đầy đủ đạt được với 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần, sau đó có thể giảm liều xuống 40 mg, 2 tuần một lần.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm tuyến mồ hôi mủ

Phác đồ liều Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân người lớn bị viêm tuyến mồ hôi mủ (HS) là 160 mg bắt đầu vào ngày thứ 1 (tiêm 2 lần, mỗi lần 80 mg hoặc tiêm 4 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày, hoặc tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp), tiếp theo là 80 mg, 2 tuần sau vào ngày thứ 15 (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày). Hai tuần sau (ngày thứ 29) tiếp tục với liều 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày). Có thể tiếp tục dùng kháng sinh trong khi điều trị bằng Hyrimoz, nếu cần thiết. Khuyến cáo bệnh nhân nên sử dụng thuốc rửa sát khuẩn tại chỗ trên các tổn thương viêm tuyến mồ hôi mủ hàng ngày trong khi điều trị bằng Hyrimoz.

Nên xem xét lại cẩn thận việc tiếp tục điều trị sau 12 tuần ở bệnh nhân không có cải thiện trong khoảng thời gian này.

Nếu việc điều trị bị tạm ngưng, có thể dùng lại Hyrimoz 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần (xem phần Đặc tính dược lực học).

Nên đánh giá định kỳ về lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị dài hạn (xem phần Đặc tính dược lực học).

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Bệnh Crohn

Phác đồ liều khởi đầu của Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân người lớn bị bệnh Crohn thể hoạt động từ trung bình đến nặng là 80 mg ở tuần 0, tiếp theo là 40 mg ở tuần thứ 2. Trong trường hợp cần đáp ứng điều trị nhanh hơn, có thể sử dụng phác đồ 160 mg ở tuần 0 (tiêm 2 lần, mỗi lần 80 mg hoặc tiêm 4 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày, hoặc tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp), tiếp theo là 80 mg ở tuần thứ 2 (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày) với nhận thức rằng nguy cơ về các biến cố bất lợi là cao hơn trong giai đoạn điều trị đợt khởi đầu.

Sau khi điều trị khởi đầu, liều khuyến cáo là 40 mg, 2 tuần một lần bằng cách tiêm dưới da. Ngoài ra, nếu bệnh nhân đã ngừng dùng Hyrimoz và tái phát các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh, có thể dùng lại Hyrimoz. Kinh nghiệm còn ít về việc dùng lại sau hơn 8 tuần kể từ liều trước đó.

Trong khi điều trị duy trì, có thể giảm dần liều corticosteroid theo hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Một số bệnh nhân bị giảm đáp ứng với Hyrimoz 40 mg, 2 tuần một lần có thể đáp ứng khi tăng liều đến 80 mg Hyrimoz mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần.

Một số bệnh nhân không đáp ứng ở tuần thứ 4 có thể có đáp ứng khi tiếp tục điều trị duy trì đến tuần thứ 12. Nên xem xét lại cẩn thận việc tiếp tục điều trị ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm loét đại tràng

Phác đồ liều khởi đầu của Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân người lớn bị viêm loét đại tràng từ trung bình đến nặng là 160 mg ở tuần 0 (tiêm 2 lần, mỗi lần 80 mg hoặc tiêm 4 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày, hoặc tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp) và 80 mg ở tuần thứ 2 (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày). Sau khi điều trị liều khởi đầu, liều khuyến cáo là 40 mg, 2 tuần một lần bằng cách tiêm dưới da.

Trong khi điều trị duy trì, có thể giảm dần liều corticosteroid theo hướng dẫn thực hành lâm sàng.

Một số bệnh nhân bị giảm đáp ứng với Hyrimoz 40 mg, 2 tuần một lần có thể đáp ứng từ việc tăng liều đến 40 mg Hyrimoz mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần.

Dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được trong vòng 2-8 tuần điều trị. Không nên tiếp tục điều trị bằng Hyrimoz ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm màng bồ đào

Liều khuyến cáo của Hyrimoz cho bệnh nhân người lớn bị viêm màng bồ đào là một liều khởi đầu 80 mg, tiếp theo là 40 mg dùng 2 tuần một lần bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu. Dung dịch tiêm trong ống tiêm đóng sẵn thuốc và/hoặc bút tiêm đóng sẵn thuốc Hyrimoz 40 mg hiện có cho liệu duy trì. Kinh nghiệm còn hạn chế trong việc khởi đầu điều trị bằng adalimumab đơn độc. Có thể khởi đầu điều trị bằng Hyrimoz phối hợp với corticosteroid và/hoặc với các thuốc điều hòa miễn dịch không sinh học khác. Có thể giảm dần liều corticosteroid dùng đồng thời theo thực hành lâm sàng bắt đầu lúc 2 tuần sau khi khởi đầu điều trị bằng Hyrimoz.

Khuyến cáo nên đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc điều trị dài hạn liên tục trên cơ sở hàng năm (xem phần Đặc tính dược lực học).

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận và/hoặc suy gan

Adalimumab chưa được nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân này. Không có khuyến cáo liều dùng nào có thể được đưa ra.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Viêm khớp tự phát thiếu niên

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp từ 2 tuổi trở lên

Liều Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp từ 2 tuổi trở lên được dựa trên cân nặng (Bảng 1). Hyrimoz được dùng 2 tuần một lần bằng cách tiêm dưới da.

Bảng 1. Liều Hyrimoz cho bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp

Cân nặng của bệnh nhân	Phác đồ liều dùng
10 kg đến < 30 kg	20 mg, 2 tuần một lần
≥ 30 kg	40 mg, 2 tuần một lần

Dữ liệu hiện có cho thấy đáp ứng lâm sàng thường đạt được trong vòng 12 tuần điều trị. Nên xem xét lại cẩn thận việc tiếp tục điều trị ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Không có sử dụng adalimumab liên quan ở bệnh nhân dưới 2 tuổi đối với chỉ định này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân

Liều Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân từ 6 tuổi trở lên bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân được dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 2). Hyrimoz được dùng 2 tuần một lần bằng cách tiêm dưới da.

Bảng 2. Liều Hyrimoz cho bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân

Cân nặng của bệnh nhân	Phác đồ liều dùng
15 kg đến < 30 kg	20 mg, 2 tuần một lần
≥ 30 kg	40 mg, 2 tuần một lần

Adalimumab chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân dưới 6 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

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

Không có sử dụng adalimumab liên quan ở nhóm bệnh nhân trẻ em đối với các chỉ định viêm cột sống dính khớp và viêm khớp vảy nến.

Bệnh vảy nến thể mảng ở trẻ em

Liều Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân từ 4-17 tuổi bị bệnh vảy nến thể mảng được dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 3). Hyrimoz được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Bảng 3. Liều Hyrimoz cho bệnh nhân trẻ em bị bệnh vảy nến thể mảng

Cân nặng của bệnh nhân	Phác đồ liều dùng
15 kg đến < 30 kg	Liều khởi đầu là 20 mg, tiếp theo là 20 mg, dùng 2 tuần một lần bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu
≥ 30 kg	Liều khởi đầu là 40 mg, tiếp theo là 40 mg, dùng 2 tuần một lần bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu

Nên xem xét cẩn thận việc tiếp tục điều trị sau 16 tuần ở bệnh nhân không đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Nếu có chỉ định điều trị lại bằng adalimumab, cần tuân thủ hướng dẫn ở trên về liều dùng và thời gian điều trị.

Độ an toàn của adalimumab ở bệnh nhân trẻ em bị bệnh vẩy nến thể mảng đã được đánh giá trung bình là 13 tháng.

Không có sử dụng adalimumab liên quan ở trẻ em dưới 4 tuổi đối với chỉ định này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm tuyến mồ hôi mủ ở thanh thiếu niên (từ 12 tuổi trở lên, cân nặng ít nhất 30 kg)

Không có thử nghiệm lâm sàng với adalimumab ở bệnh nhân thanh thiếu niên bị viêm tuyến mồ hôi mủ. Liều lượng của adalimumab ở những bệnh nhân này đã được xác định từ mô hình và mô phỏng dược động học (xem phần Đặc tính dược động học).

Liều Hyrimoz được khuyến cáo là 80 mg ở tuần 0, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần bắt đầu ở tuần thứ 1 bằng cách tiêm dưới da.

Ở bệnh nhân thanh thiếu niên có đáp ứng không đầy đủ với Hyrimoz 40 mg, 2 tuần một lần, có thể xem xét tăng liều đến 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần.

Có thể tiếp tục dùng kháng sinh trong khi điều trị bằng Hyrimoz, nếu cần thiết. Khuyến cáo bệnh nhân nên sử dụng thuốc rửa sát khuẩn tại chỗ trên các tổn thương viêm tuyến mồ hôi mủ hàng ngày trong khi điều trị bằng Hyrimoz.

Nên xem xét lại cẩn thận việc tiếp tục điều trị sau 12 tuần ở bệnh nhân không có cải thiện trong khoảng thời gian này.

Nếu việc điều trị bị tạm ngưng, có thể dùng lại Hyrimoz khi thích hợp.

Nên đánh giá định kỳ về lợi ích và nguy cơ của việc tiếp tục điều trị dài hạn (xem dữ liệu đối với người lớn trong phần Đặc tính dược lực học).

Không có sử dụng adalimumab liên quan ở trẻ em dưới 12 tuổi đối với chỉ định này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Bệnh Crohn ở trẻ em

Liều Hyrimoz được khuyến cáo cho bệnh nhân từ 6-17 tuổi bị bệnh Crohn được dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 4). Hyrimoz được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Bảng 4. Liều Hyrimoz cho bệnh nhân trẻ em bị bệnh Crohn

Cân nặng của bệnh nhân	Liều khởi đầu	Liều duy trì bắt đầu ở tuần thứ 4
< 40 kg	40 mg ở tuần 0 và 20 mg ở tuần thứ 2 Trong trường hợp cần đáp ứng điều trị nhanh hơn với nhận thức rằng nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi có thể cao hơn khi sử dụng liều khởi đầu cao hơn, có thể sử dụng liều sau: 80 mg ở tuần 0 và 40 mg ở tuần thứ 2	20 mg, 2 tuần một lần
≥ 40 kg	80 mg ở tuần 0 và 40 mg ở tuần thứ 2 Trong trường hợp cần đáp ứng điều trị nhanh hơn với nhận thức rằng nguy cơ xảy ra các biến cố bất lợi có thể cao hơn khi sử dụng liều khởi đầu cao hơn, có thể sử dụng liều sau: 160 mg ở tuần 0 và 80 mg ở tuần thứ 2	40 mg, 2 tuần một lần

Những bệnh nhân không có đáp ứng đầy đủ có thể có đáp ứng từ việc tăng liều.

< 40 kg: 20 mg mỗi tuần

≥ 40 kg: 40 mg mỗi tuần hoặc 80 mg, 2 tuần một lần

Nên xem xét cẩn thận việc tiếp tục điều trị ở đối tượng không đáp ứng vào tuần thứ 12.

Không có sử dụng adalimumab liên quan ở trẻ em dưới 6 tuổi đối với chỉ định này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm loét đại tràng ở trẻ em

Liều khuyến cáo của Hyrimoz cho bệnh nhân trẻ em từ 6-17 tuổi bị viêm loét đại tràng được dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 5). Hyrimoz được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Bảng 5. Liều Hyrimoz cho bệnh nhân trẻ em bị viêm loét đại tràng

Cân nặng của bệnh nhân	Liều khởi đầu	Liều duy trì bắt đầu ở tuần thứ 4*
< 40 kg	80 mg ở tuần 0 (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày) và 40 mg ở tuần thứ 2 (tiêm 1 lần 40 mg)	40 mg, 2 tuần một lần
≥ 40 kg	160 mg ở tuần 0 (tiêm 2 lần, mỗi lần 80 mg hoặc tiêm 4 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày, hoặc tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg mỗi ngày trong 2 ngày liên tiếp) và 80 mg ở tuần thứ 2 (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày)	80 mg, 2 tuần một lần (tiêm 1 lần 80 mg hoặc tiêm 2 lần, mỗi lần 40 mg trong 1 ngày)

* Bệnh nhân trẻ em đủ 18 tuổi khi dùng Hyrimoz nên tiếp tục dùng liều duy trì được kê đơn.

Nên xem xét cẩn thận việc tiếp tục điều trị ở những bệnh nhân không cho thấy dấu hiệu đáp ứng trong khoảng thời gian này.

Không có sử dụng Hyrimoz liên quan ở trẻ em dưới 6 tuổi đối với chỉ định này.

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Viêm màng bồ đào ở trẻ em

Liều khuyến cáo của Hyrimoz cho bệnh nhân trẻ em từ 2 tuổi trở lên bị viêm màng bồ đào được dựa trên cân nặng cơ thể (Bảng 6). Hyrimoz được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Trong viêm màng bồ đào ở trẻ em, không có kinh nghiệm trong việc điều trị bằng adalimumab mà không có điều trị đồng thời với methotrexate.

Bảng 6. Liều Hyrimoz cho bệnh nhân trẻ em bị viêm màng bồ đào

Cân nặng của bệnh nhân	Phác đồ liều dùng
< 30 kg	20 mg, 2 tuần một lần phối hợp với methotrexate
≥ 30 kg	40 mg, 2 tuần một lần phối hợp với methotrexate

Khi khởi đầu điều trị bằng Hyrimoz, có thể dùng một liều nạp 40 mg cho bệnh nhân < 30 kg hoặc 80 mg đối với bệnh nhân ≥ 30 kg lúc 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị duy trì. Không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng liều nạp adalimumab ở trẻ em < 6 tuổi (xem phần Đặc tính dược động học).

Không có sử dụng Hyrimoz liên quan ở trẻ em dưới 2 tuổi đối với chỉ định này. Khuyến cáo nên đánh giá lợi ích và nguy cơ của việc điều trị dài hạn liên tục trên cơ sở hàng năm (xem phần Đặc tính dược lực học).

Hyrimoz có thể có sẵn ở các hàm lượng và/hoặc dạng trình bày khác tùy thuộc vào nhu cầu điều trị của từng bệnh nhân.

Cách dùng

Hyrimoz được dùng bằng cách tiêm dưới da.

Hướng dẫn sử dụng đầy đủ được cung cấp trong phần cuối của tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

Adalimumab hiện có ở các hàm lượng và dạng trình bày khác.

Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ

Bất kỳ phần thuốc nào không dùng hoặc vật liệu thải đi phải được xử lý theo đúng quy định của địa phương.

Hướng dẫn sử dụng đầy đủ được nêu trong tờ hướng dẫn sử dụng, phần “Hướng dẫn sử dụng”.

7. Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Bệnh lao thể hoạt động hoặc các nhiễm khuẩn nặng khác như nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn cơ hội (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc).

Suy tim từ trung bình đến nặng (độ III/IV theo Phân độ chức năng của suy tim theo Hội Tim New York - NYHA) (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc).

8. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Truy xuất nguồn gốc

Để cải thiện khả năng truy xuất nguồn gốc của các thuốc sinh học, phải ghi rõ tên và số lô của sản phẩm được dùng.

Nhiễm khuẩn

Bệnh nhân dùng thuốc đối kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF) dễ bị nhiễm khuẩn nghiêm trọng hơn. Chức năng phổi suy giảm có thể làm tăng nguy cơ phát sinh nhiễm khuẩn. Do đó phải theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về nhiễm khuẩn, bao gồm cả bệnh lao, trước, trong và sau khi điều trị bằng Hyrimoz. Vì sự thải trừ adalimumab có thể mất đến 4 tháng nên việc theo dõi phải

được tiếp tục trong suốt thời gian này.

Không nên bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn thể hoạt động bao gồm nhiễm khuẩn mạn tính hoặc khu trú cho đến khi nhiễm khuẩn được kiểm soát. Ở những bệnh nhân đã tiếp xúc với bệnh lao và những bệnh nhân đã đi đến các vùng có nguy cơ cao về bệnh lao hoặc bệnh nấm là bệnh dịch địa phương, như bệnh nấm *Histoplasma*, bệnh nấm *Coccidioides immitis* hoặc bệnh nấm *Blastomyces*, nên xem xét nguy cơ và lợi ích của việc điều trị bằng Hyrimoz trước khi bắt đầu liệu pháp (xem phần Các nhiễm khuẩn cơ hội khác).

Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân phát sinh nhiễm khuẩn mới trong khi điều trị bằng Hyrimoz và đánh giá chẩn đoán đầy đủ. Nên ngừng sử dụng Hyrimoz nếu bệnh nhân phát sinh nhiễm khuẩn mới, nghiêm trọng hoặc nhiễm khuẩn huyết và nên bắt đầu điều trị bằng kháng sinh hoặc chống nấm thích hợp cho đến khi kiểm soát được nhiễm khuẩn. Các bác sĩ nên thận trọng khi xem xét sử dụng Hyrimoz ở những bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn tái phát hoặc có các tình trạng từ trước có thể làm cho bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn, bao gồm cả việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch đồng thời.

Nhiễm khuẩn nghiêm trọng

Các nhiễm khuẩn nghiêm trọng, bao gồm nhiễm khuẩn huyết, do nhiễm vi khuẩn, nhiễm mycobacterium, nhiễm nấm xâm lấn, nhiễm ký sinh trùng, nhiễm virus hoặc các nhiễm khuẩn cơ hội khác như bệnh nhiễm *Listeria*, bệnh *Legionella* và nhiễm nấm *Pneumocystis carinii* đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng adalimumab.

Các nhiễm khuẩn nghiêm trọng khác đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm viêm phổi, viêm thận-bể thận, viêm khớp nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết. Nhập viện hoặc kết quả gây tử vong liên quan đến nhiễm khuẩn đã được báo cáo.

Bệnh lao

Bệnh lao, bao gồm tái hoạt bệnh lao và khởi phát bệnh lao mới, đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng adalimumab. Các báo cáo bao gồm các trường hợp mắc bệnh lao phổi và bệnh lao ngoài phổi (tức là bệnh lao lan tỏa).

Trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz, phải đánh giá tất cả bệnh nhân về cả bệnh lao thể hoạt động hoặc không hoạt động (“tiềm ẩn”). Đánh giá này cần bao gồm đánh giá y khoa chi tiết tiền sử bệnh nhân về bệnh lao hoặc có thể tiếp xúc trước đó với những người mắc bệnh lao thể hoạt động, liệu pháp ức chế miễn dịch trước đây và/hoặc hiện tại. Cần thực hiện các xét nghiệm sàng lọc thích hợp (tức là thử Mantoux và chụp X-quang ngực) ở tất cả bệnh nhân (có thể áp dụng các khuyến cáo tại địa phương). Khuyến cáo nên ghi lại việc thực hiện và kết quả của các xét nghiệm này trong thẻ cảnh báo bệnh nhân. Các bác sĩ kê đơn được nhắc nhở về nguy cơ kết quả thử Mantoux âm tính giả, đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc suy giảm miễn dịch.

Nếu chẩn đoán bệnh lao thể hoạt động, không được bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz (xem phần Chống chỉ định).

Trong tất cả các tình huống được mô tả dưới đây, nên xem xét rất cẩn thận về cân bằng lợi ích/nguy cơ của việc điều trị.

Nếu nghi ngờ bệnh lao tiềm ẩn, nên tham khảo ý kiến bác sĩ có chuyên môn về điều trị bệnh lao.

Nếu chẩn đoán bệnh lao tiềm ẩn, phải bắt đầu điều trị thích hợp bằng điều trị dự phòng chống lao trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz và theo khuyến cáo của địa phương.

Cũng nên xem xét sử dụng điều trị dự phòng chống lao trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz ở những bệnh nhân có một số hoặc các yếu tố nguy cơ đáng kể về bệnh lao mặc dù xét nghiệm âm tính với bệnh lao và ở bệnh nhân có tiền sử bệnh lao tiềm ẩn hoặc hoạt động mà ở những người này không thể xác định một liệu trình điều trị đầy đủ.

Mặc dù điều trị dự phòng bệnh lao, các trường hợp bệnh lao tái hoạt đã xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab. Một số bệnh nhân đã được điều trị thành công bệnh lao thể hoạt động đã mắc lại bệnh lao trong khi đang điều trị bằng adalimumab.

Nên hướng dẫn bệnh nhân tìm sự tư vấn y tế nếu có các dấu hiệu/triệu chứng gợi ý nhiễm bệnh lao (ví dụ ho dai dẳng, gầy mòn/sút cân, sốt nhẹ, bơ phờ) xảy ra trong hoặc sau khi điều trị bằng Hyrimoz.

Các nhiễm khuẩn cơ hội khác

Các nhiễm khuẩn cơ hội, bao gồm nhiễm nấm xâm lấn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng adalimumab. Những nhiễm khuẩn này không phải luôn được nhận biết ở những bệnh nhân dùng thuốc đối kháng TNF và điều này đã dẫn đến chậm trễ trong việc điều trị thích hợp, đôi khi dẫn đến kết quả gây tử vong.

Đối với những bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng như sốt, khó chịu, sút cân, đổ mồ hôi, ho, khó thở và/hoặc thâm nhiễm phổi hoặc bệnh toàn thân nghiêm trọng khác có hoặc không có sốc đồng thời nên nghi ngờ bị nhiễm nấm xâm lấn và phải ngừng sử dụng Hyrimoz ngay lập tức. Việc chẩn đoán và sử dụng liệu pháp chống nấm theo kinh nghiệm ở những bệnh nhân này nên được thực hiện với sự tham khảo ý kiến bác sĩ có chuyên môn trong việc điều trị bệnh nhân bị nhiễm nấm xâm lấn.

Tái hoạt virus viêm gan B

Sự tái hoạt virus viêm gan B đã xảy ra ở những bệnh nhân dùng thuốc đối kháng TNF bao gồm adalimumab là những người mang virus này mạn tính (tức là kháng nguyên bề mặt dương tính). Một số trường hợp đã có kết quả gây tử vong. Bệnh nhân cần được xét nghiệm về nhiễm virus viêm gan B (HBV) trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz. Đối với những bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương tính với nhiễm virus viêm gan B, khuyến cáo nên tham khảo ý

kiến bác sĩ có chuyên môn về điều trị viêm gan B.

Cần theo dõi chặt chẽ những người mang HBV cần điều trị bằng Hyrimoz về các dấu hiệu và triệu chứng của nhiễm HBV thể hoạt động trong suốt quá trình điều trị và trong vài tháng sau khi chấm dứt điều trị. Hiện không có dữ liệu đầy đủ từ việc điều trị bệnh nhân là những người mang HBV bằng liệu pháp kháng virus phối hợp với liệu pháp thuốc đối kháng TNF để phòng ngừa tái hoạt HBV. Ở những bệnh nhân phát sinh tái hoạt HBV, nên ngừng dùng Hyrimoz và điều trị kháng virus hiệu quả và nên bắt đầu điều trị hỗ trợ thích hợp.

Biến cố về thần kinh

Trong những trường hợp hiếm gặp, các thuốc đối kháng TNF bao gồm adalimumab đã có liên quan đến khởi phát mới hoặc trầm trọng thêm các triệu chứng lâm sàng và/hoặc bằng chứng trên phim chụp X-quang về bệnh hủy myelin của hệ thần kinh trung ương bao gồm bệnh xơ cứng rải rác, viêm dây thần kinh thị giác và bệnh hủy myelin ở hệ thần kinh ngoại biên, bao gồm hội chứng Guillain-Barré. Các bác sĩ kê đơn cần thận trọng khi xem xét việc sử dụng Hyrimoz ở những bệnh nhân bị rối loạn hủy myelin ở hệ thần kinh trung ương và ngoại biên có từ trước hoặc khởi phát gần đây; nên xem xét ngừng điều trị bằng Hyrimoz nếu có bất kỳ rối loạn nào trong số này. Có một mối liên quan đã biết giữa viêm màng bồ đào trung gian và rối loạn hủy myelin ở hệ thần kinh trung ương. Nên thực hiện đánh giá về thần kinh ở những bệnh nhân bị viêm màng bồ đào trung gian không do nhiễm khuẩn trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz và thường xuyên trong khi điều trị để đánh giá các rối loạn hủy myelin ở hệ thần kinh trung ương có từ trước hoặc đang phát triển.

Phản ứng dị ứng

Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng liên quan đến adalimumab hiếm gặp trong các thử nghiệm lâm sàng. Các phản ứng dị ứng không nghiêm trọng liên quan đến adalimumab ít gặp trong các thử nghiệm lâm sàng. Báo cáo về các phản ứng dị ứng nghiêm trọng bao gồm phản vệ đã nhận được sau khi dùng adalimumab. Nếu xảy ra một phản ứng phản vệ hoặc phản ứng dị ứng nghiêm trọng khác, phải ngừng sử dụng Hyrimoz ngay lập tức và bắt đầu điều trị thích hợp.

Ức chế miễn dịch

Trong một nghiên cứu ở 64 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp đã được điều trị bằng adalimumab, không có bằng chứng nào về quá mẫn chậm, giảm nồng độ globulin miễn dịch (immunoglobulin), hoặc thay đổi về đếm tế bào T, B và tế bào NK (tế bào diệt tự nhiên) tác động (effector), bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và bạch cầu trung tính.

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

Trong các phân có đối chứng của các thử nghiệm lâm sàng về thuốc đối kháng TNF, có nhiều trường hợp hơn liên quan các bệnh ác tính bao gồm u lympho đã được quan sát thấy ở bệnh nhân dùng thuốc đối kháng TNF so với bệnh nhân đối chứng. Tuy nhiên, sự xảy ra này hiếm

gặp. Trong bối cảnh sau khi sản phẩm lưu hành, các trường hợp bệnh bạch cầu đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng TNF. Có sự tăng nguy cơ nền về u lympho và bệnh bạch cầu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp với bệnh viêm lâu dài, hoạt động mạnh, làm phức tạp việc ước tính nguy cơ. Với kiến thức hiện tại, không thể loại trừ nguy cơ phát triển u lympho, bệnh bạch cầu và các bệnh ác tính khác ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc đối kháng TNF.

Các bệnh ác tính, một số trường hợp gây tử vong, đã được báo cáo ở trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn trẻ tuổi (đến 22 tuổi) được điều trị bằng thuốc đối kháng TNF (bắt đầu trị liệu ≤ 18 tuổi), bao gồm adalimumab trong bối cảnh sau khi sản phẩm lưu hành. Khoảng một nửa các trường hợp là u lympho. Các trường hợp khác đại diện cho một loạt các bệnh ác tính khác nhau và bao gồm các bệnh ác tính hiếm gặp thường liên quan đến ức chế miễn dịch. Không thể loại trừ nguy cơ phát sinh các bệnh ác tính ở trẻ em và thanh thiếu niên được điều trị bằng thuốc đối kháng TNF.

Các trường hợp u lympho tế bào T gan-lách hiếm gặp trong giai đoạn sau khi sản phẩm lưu hành đã được xác định ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab. Loại u lympho tế bào T hiếm gặp này có một tiến trình bệnh tiến triển rất nhanh và thường gây tử vong. Một số trong các u lympho tế bào T gan-lách này khi dùng adalimumab đã xảy ra ở những bệnh nhân người lớn trẻ tuổi khi điều trị đồng thời với azathioprine hoặc sử dụng 6-mercaptopurine trong bệnh viêm ruột. Nên xem xét cẩn thận nguy cơ tiềm ẩn khi dùng phối hợp azathioprine hoặc 6-mercaptopurine và Hyrimoz. Không thể loại trừ nguy cơ phát triển u lympho tế bào T gan-lách ở những bệnh nhân điều trị bằng Hyrimoz (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Không có nghiên cứu nào được thực hiện trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh ác tính hoặc ở những người tiếp tục điều trị bằng adalimumab sau khi phát sinh bệnh ác tính. Do đó, cần thận trọng hơn trong việc xem xét điều trị bằng Hyrimoz cho những bệnh nhân này (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Tất cả bệnh nhân, và đặc biệt là những bệnh nhân có tiền sử y khoa về sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh hoặc bệnh nhân bị bệnh vẩy nến có tiền sử điều trị bằng psoralen và tia cực tím A (Psoralen plus ultraviolet A – PUVA) nên được kiểm tra sự hiện diện của ung thư da không phải u hắc tố trước và trong khi điều trị bằng Hyrimoz. U hắc tố và ung thư biểu mô tế bào Merkel cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc đối kháng TNF bao gồm adalimumab (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Trong một thử nghiệm lâm sàng thăm dò đánh giá việc sử dụng một thuốc đối kháng TNF khác, infliximab, ở những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) từ trung bình đến nặng, có nhiều bệnh ác tính hơn, chủ yếu ở phổi hoặc đầu và cổ, đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng infliximab so với bệnh nhân ở nhóm đối chứng. Tất cả các bệnh nhân này đều có tiền sử hút thuốc lá nặng. Do đó, cần thận trọng khi sử dụng bất kỳ thuốc đối kháng

TNF nào ở bệnh nhân COPD, cũng như ở bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh ác tính do hút thuốc lá nặng.

Với dữ liệu hiện tại, chưa rõ liệu việc điều trị bằng adalimumab có ảnh hưởng đến nguy cơ phát sinh loạn sản hoặc ung thư đại tràng hay không. Tất cả bệnh nhân bị viêm loét đại tràng có nguy cơ bị loạn sản hoặc ung thư biểu mô đại tràng (ví dụ bệnh nhân bị viêm loét đại tràng lâu ngày hoặc viêm xơ cứng đường mật nguyên phát), hoặc có tiền sử loạn sản hoặc ung thư biểu mô đại tràng nên được sàng lọc về loạn sản theo định kỳ trước khi điều trị và trong suốt quá trình bệnh của họ. Đánh giá này nên bao gồm soi đại tràng và sinh thiết theo khuyến cáo của địa phương.

Phản ứng về huyết học

Các báo cáo hiếm gặp về giảm toàn phần tế bào máu bao gồm thiếu máu bất sản đã được báo cáo với thuốc đối kháng TNF. Các biến cố bất lợi của hệ huyết học, bao gồm giảm tế bào máu có ý nghĩa về y khoa (ví dụ giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu) đã được báo cáo với adalimumab. Nên khuyến tất cả bệnh nhân tìm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu họ xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý đến rối loạn tạo máu (ví dụ sốt kéo dài, bầm tím, chảy máu, xanh xao) trong khi dùng Hyrimoz. Nên xem xét ngừng điều trị bằng Hyrimoz ở những bệnh nhân có bất thường về huyết học đáng kể đã được xác định.

Tiêm chủng

Đáp ứng kháng thể tương tự đối với tiêm chủng vắc-xin phế cầu 23-valent tiêu chuẩn và virus cúm 3-valent đã được quan sát thấy trong một nghiên cứu ở 226 đối tượng người lớn bị viêm khớp dạng thấp đã được điều trị bằng adalimumab hoặc giả dược. Hiện không có dữ liệu về bệnh lây nhiễm thứ phát do vắc-xin sống ở bệnh nhân đang dùng adalimumab.

Khuyến cáo rằng bệnh nhân trẻ em, nếu có thể, nên được cập nhật với tất cả các mũi tiêm chủng phù hợp với hướng dẫn chủng ngừa hiện tại trước khi bắt đầu điều trị bằng Hyrimoz.

Bệnh nhân đang dùng Hyrimoz có thể được tiêm chủng đồng thời, ngoại trừ vắc-xin sống. Không khuyến cáo sử dụng vắc-xin sống (ví dụ vắc-xin BCG) cho trẻ sơ sinh tiếp xúc với adalimumab trong tử cung trong 5 tháng sau lần tiêm adalimumab cuối cùng cho người mẹ trong thai kỳ.

Suy tim sung huyết

Trong một thử nghiệm lâm sàng với một thuốc đối kháng TNF khác, suy tim sung huyết nặng hơn và tăng tỷ lệ tử vong do suy tim sung huyết đã được quan sát thấy. Các trường hợp suy tim sung huyết nặng hơn cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng adalimumab. Cần thận trọng khi sử dụng Hyrimoz ở bệnh nhân bị suy tim nhẹ (độ I/II theo NYHA). Chống chỉ định dùng Hyrimoz trong suy tim từ trung bình đến nặng (xem phần Chống chỉ định). Phải ngừng điều trị bằng Hyrimoz ở những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng mới hoặc tình trạng

suy tim sung huyết nặng hơn.

Quá trình tự miễn

Việc điều trị bằng Hyrimoz có thể dẫn đến hình thành các kháng thể tự miễn. Chưa rõ tác động của điều trị dài hạn bằng adalimumab đối với sự phát triển của các bệnh tự miễn. Nếu một bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng gợi ý đến hội chứng giống lupus sau khi điều trị bằng Hyrimoz và dương tính với kháng thể kháng DNA chuỗi kép thì không nên điều trị thêm bằng Hyrimoz (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

Dùng đồng thời với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển của bệnh (DMARD) sinh học hoặc thuốc đối kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF)

Nhiễm khuẩn nghiêm trọng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng khi sử dụng đồng thời anakinra và một thuốc đối kháng TNF khác là etanercept, không có thêm lợi ích lâm sàng so với dùng etanercept đơn độc. Do bản chất của các biến cố bất lợi được quan sát thấy khi dùng liệu pháp phối hợp etanercept và anakinra, độc tính tương tự cũng có thể xảy ra do sự phối hợp của anakinra và các thuốc đối kháng TNF khác. Do đó, không khuyến cáo dùng phối hợp của adalimumab và anakinra (xem phần Tương tác và tương kỵ của thuốc).

Không khuyến cáo sử dụng đồng thời adalimumab với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh (DMARD) sinh học khác (ví dụ anakinra và abatacept) hoặc thuốc đối kháng TNF khác dựa trên sự tăng nguy cơ nhiễm khuẩn có thể có, bao gồm nhiễm khuẩn nghiêm trọng và các tương tác dược lý tiềm năng khác (xem phần Tương tác và tương kỵ của thuốc).

Phẫu thuật

Kinh nghiệm về độ an toàn còn hạn chế đối với các thủ thuật phẫu thuật ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab. Nên tính đến thời gian bán hủy dài của adalimumab nếu lên kế hoạch một thủ thuật phẫu thuật. Cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân cần phẫu thuật trong khi dùng Hyrimoz về nhiễm khuẩn và cần có hành động thích hợp. Kinh nghiệm về độ an toàn còn hạn chế ở những bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình khớp trong khi dùng adalimumab.

Tắc ruột non

Thất bại trong việc đáp ứng với điều trị bệnh Crohn có thể cho thấy sự hiện diện của tình trạng hẹp xơ hóa cố định, có thể cần phải điều trị bằng phẫu thuật. Dữ liệu hiện có cho thấy adalimumab không làm nặng hơn hoặc gây ra hẹp.

Người cao tuổi

Tần suất nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở những đối tượng trên 65 tuổi được điều trị bằng adalimumab (3,7%) cao hơn so với những người dưới 65 tuổi (1,5%). Một số trong đó đã có kết quả gây tử vong. Cần chú ý đặc biệt đến nguy cơ nhiễm khuẩn khi điều trị cho người cao tuổi.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Xem phần Tiêm chủng ở trên.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với người dựa trên các nghiên cứu về độc tính liều đơn, độc tính liều lặp lại và độc tính gen.

Một nghiên cứu về độc tính đối với sự phát triển của phôi-thai/sự phát triển chu sinh đã được thực hiện ở khỉ cynomolgus ở liều 0, 30 và 100 mg/kg (9-17 khỉ/nhóm) và không cho thấy bằng chứng nào về sự gây hại cho thai do adalimumab. Không có nghiên cứu về khả năng gây ung thư, cũng không có đánh giá chuẩn về khả năng sinh sản và độc tính sau sinh được thực hiện với adalimumab do thiếu các mô hình thích hợp dành cho một kháng thể có phản ứng chéo bị hạn chế chỉ với TNF của loài gặm nhấm và sự phát triển của kháng thể trung hòa ở loài gặm nhấm.

Hàm lượng natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều 0,8 ml, mỗi liều 0,4 ml hoặc mỗi liều 0,2 ml, tức là về cơ bản 'không có natri'.

9. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên xem xét việc sử dụng biện pháp tránh thai đầy đủ để tránh mang thai và tiếp tục sử dụng biện pháp tránh thai ít nhất 5 tháng sau lần điều trị Hyrimoz cuối cùng.

Phụ nữ có thai

Một số lượng lớn (khoảng 2100) các trường hợp phụ nữ mang thai sử dụng adalimumab đã được thu thập theo thời gian dẫn đến trẻ sinh ra sống với kết quả đã biết, bao gồm hơn 1500 phụ nữ mang thai sử dụng trong 3 tháng đầu của thai kỳ, không cho thấy sự tăng tỷ lệ dị tật ở trẻ sơ sinh.

Trong một nghiên cứu registry đoàn hệ theo thời gian, 257 phụ nữ bị viêm khớp dạng thấp (RA) hoặc bệnh Crohn (CD) được điều trị bằng adalimumab ít nhất trong 3 tháng đầu của thai kỳ và 120 phụ nữ bị viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh Crohn không được điều trị bằng adalimumab đã được đưa vào nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ sinh có khuyết tật bẩm sinh lớn. Tỷ lệ mang thai kết thúc với ít nhất một trẻ sinh ra sống có khuyết tật bẩm sinh lớn là 6/69 (8,7%) ở những phụ nữ bị viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng adalimumab và 5/74 (6,8%) ở những phụ nữ bị viêm khớp dạng thấp không được điều trị bằng adalimumab (tỷ số chênh (OR) không điều chỉnh 1,31, khoảng tin cậy (CI) 95% 0,38-4,52) và 16/152 (10,5%) ở những phụ nữ bị bệnh Crohn được điều trị bằng adalimumab và 3/32 (9,4%) ở những

phụ nữ bị bệnh Crohn không được điều trị bằng adalimumab (tỷ số chênh không điều chỉnh 1,14, khoảng tin cậy 95% 0,31-4,16). Tỷ số chênh được điều chỉnh (giải thích cho sự khác biệt ban đầu) là 1,10 (khoảng tin cậy 95% 0,45-2,73) với viêm khớp dạng thấp và bệnh Crohn phối hợp. Không có sự khác biệt rõ rệt giữa phụ nữ được điều trị bằng adalimumab và phụ nữ không được điều trị bằng adalimumab về các tiêu chí phụ là sảy thai tự nhiên, khuyết tật bẩm sinh nhỏ, sinh non, kích thước lúc sinh, nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc nhiễm khuẩn cơ hội và không có thai chết lưu hoặc các bệnh ác tính đã được báo cáo. Việc giải thích dữ liệu có thể bị ảnh hưởng do những hạn chế về phương pháp nghiên cứu, bao gồm cỡ mẫu nhỏ và thiết kế không ngẫu nhiên.

Trong một nghiên cứu về độc tính đối với sự phát triển được thực hiện ở khỉ, không có dấu hiệu độc tính đối với khỉ mẹ, độc tính đối với phôi hoặc gây quái thai. Không có dữ liệu tiền lâm sàng về độc tính sau khi sinh của adalimumab.

Do ức chế TNF α , adalimumab dùng trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch bình thường ở trẻ sơ sinh. Adalimumab chỉ nên được sử dụng trong khi mang thai nếu thực sự cần thiết.

Adalimumab có thể đi qua nhau thai vào huyết thanh của trẻ sơ sinh được điều trị bằng adalimumab trong thai kỳ. Do đó, những trẻ này có thể tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Không khuyến cáo sử dụng vắc-xin sống (ví dụ vắc-xin BCG) cho trẻ sơ sinh đã tiếp xúc với adalimumab trong tử cung trong 5 tháng sau khi lần tiêm adalimumab cuối cùng cho người mẹ trong thai kỳ.

Cho con bú

Thông tin hạn chế từ các y văn đã công bố cho thấy adalimumab được bài tiết vào sữa mẹ ở nồng độ rất thấp, với sự hiện diện của adalimumab trong sữa mẹ ở nồng độ 0,1% đến 1% trong huyết thanh của người mẹ. Khi dùng đường uống, protein immunoglobulin G trải qua sự phân giải protein ở ruột và có sinh khả dụng kém. Không có ảnh hưởng nào đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ bú sữa mẹ được dự đoán. Do đó, adalimumab có thể được sử dụng trong thời gian cho con bú.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu tiền lâm sàng về ảnh hưởng của adalimumab đến khả năng sinh sản.

10. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc

Hyrimoz có thể có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt và suy giảm thị lực có thể xảy ra sau khi dùng Hyrimoz (xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc).

11. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Adalimumab đã được nghiên cứu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp và viêm khớp vảy nến dùng adalimumab dưới dạng đơn trị liệu và những bệnh nhân dùng methotrexate đồng thời. Sự hình thành kháng thể thấp hơn khi adalimumab được dùng cùng với methotrexate so với khi dùng dưới dạng đơn trị liệu. Việc sử dụng adalimumab mà không có methotrexate đã dẫn đến tăng hình thành kháng thể, tăng độ thanh thải và giảm hiệu quả của adalimumab (xem phần Đặc tính dược lực học).

Không khuyến cáo dùng phối hợp adalimumab và anakinra (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc “Dùng đồng thời với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh (DMARD) sinh học hoặc thuốc đối kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF)”).

Không khuyến cáo dùng phối hợp adalimumab và abatacept (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc “Dùng đồng thời với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh (DMARD) sinh học hoặc thuốc đối kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF)”).

Tương kỵ

Khi chưa có các nghiên cứu về sự tương hợp, không được trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

12. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt hồ sơ về an toàn

Adalimumab đã được nghiên cứu ở 9.506 bệnh nhân trong các thử nghiệm then chốt có đối chứng, ngẫu nhiên mở trong thời gian đến 60 tháng hoặc hơn. Những thử nghiệm này bao gồm những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp với bệnh ngắn hạn và dài hạn, viêm khớp tự phát thiếu niên (viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp và viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân), cũng như viêm khớp cột sống thể trục (viêm cột sống dính khớp và viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang về viêm cột sống dính khớp), viêm khớp vảy nến, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh vảy nến, viêm tuyến mô hôi mủ và viêm màng bồ đào. Các nghiên cứu then chốt có đối chứng bao gồm 6.089 bệnh nhân dùng adalimumab và 3.801 bệnh nhân dùng giả dược hoặc hoạt chất so sánh trong thời gian đối chứng.

Tỷ lệ bệnh nhân ngừng điều trị do biến cố bất lợi trong các phần mù đôi, có đối chứng của các nghiên cứu then chốt là 5,9% đối với bệnh nhân dùng adalimumab và 5,4% đối với bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo là nhiễm khuẩn (như viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm xoang), phản ứng tại chỗ tiêm (đỏ da, ngứa, xuất huyết, đau hoặc sưng), nhức đầu và đau cơ xương khớp.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng đã được báo cáo đối với adalimumab. Các thuốc đối kháng TNF, như adalimumab ảnh hưởng đến hệ miễn dịch và việc sử dụng chúng có thể ảnh hưởng

đến sự phòng vệ của cơ thể chống lại nhiễm khuẩn và ung thư.

Nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng và gây tử vong (bao gồm nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn cơ hội và bệnh lao), tái hoạt virus viêm gan B và các bệnh ác tính khác nhau (bao gồm bệnh bạch cầu, u lympho và u lympho tế bào T gan-lách (HSTCL) cũng đã được báo cáo khi sử dụng adalimumab.

Các phản ứng nghiêm trọng về huyết học, thần kinh và tự miễn cũng đã được báo cáo. Những phản ứng này bao gồm các báo cáo hiếm gặp về các biến cố giảm toàn phần tế bào máu, thiếu máu bất sản, hủy myelin ở thần kinh trung ương và ngoại biên và các báo cáo về bệnh lupus, các tình trạng liên quan đến lupus và hội chứng Stevens-Johnson.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Nhìn chung, các biến cố bất lợi ở bệnh nhân trẻ em có tần suất và loại tương tự như ở bệnh nhân người lớn.

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Danh sách các phản ứng bất lợi sau đây dựa trên kinh nghiệm từ các thử nghiệm lâm sàng, kinh nghiệm sau khi sản phẩm lưu hành và được trình bày theo nhóm hệ cơ quan (SOC) và theo tần suất trong Bảng 7 dưới đây: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) và không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Tần suất cao nhất được quan sát thấy ở các chỉ định khác nhau đã được bao gồm. Dấu sao (*) xuất hiện trong cột nhóm hệ cơ quan nếu thông tin thêm được tìm thấy ở nơi khác trong các phần 7, 8 và 12.

Bảng 7. Tác dụng không mong muốn

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng bất lợi
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng*	Rất thường gặp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp (bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới và đường hô hấp trên, viêm phổi, viêm xoang, viêm họng, viêm mũi họng và viêm phổi do virus herpes)

	Thường gặp	Nhiễm khuẩn toàn thân (bao gồm nhiễm khuẩn huyết, bệnh nấm Candida và cúm), nhiễm khuẩn đường ruột (bao gồm viêm dạ dày ruột do virus), nhiễm khuẩn da và mô mềm (bao gồm viêm quanh móng, viêm mô tế bào, chốc lở, viêm cân hoại tử và herpes zoster), nhiễm khuẩn tai, nhiễm khuẩn miệng (bao gồm herpes simplex, nhiễm khuẩn miệng do herpes và nhiễm khuẩn răng), nhiễm khuẩn đường sinh sản (bao gồm nhiễm nấm âm hộ-âm đạo), nhiễm khuẩn đường tiết niệu (bao gồm viêm thận-bể thận), nhiễm nấm, nhiễm khuẩn khớp
	Ít gặp	Nhiễm khuẩn thần kinh (bao gồm viêm màng não do virus), nhiễm khuẩn cơ hội và bệnh lao (bao gồm bệnh nấm Coccidioides immitis, bệnh nấm Histoplasma và nhiễm khuẩn phức hợp Mycobacterium avium), nhiễm vi khuẩn, nhiễm khuẩn mắt, viêm túi thừa ¹⁾
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)*	Thường gặp	Ung thư da ngoại trừ u hắc tố (melanoma) (bao gồm ung thư biểu mô tế bào đáy và ung thư biểu mô tế bào vảy), khối u lành tính
	Ít gặp	U lympho**, khối u tạng đặc (bao gồm ung thư vú, khối u phổi và khối u tuyến giáp), u hắc tố (melanoma)**
	Hiếm gặp	Bệnh bạch cầu ¹⁾
	Không rõ	U lympho tế bào T gan-lách ¹⁾ , ung thư biểu mô tế bào Merkel (ung thư biểu mô thần kinh-nội tiết của da) ¹⁾ , sarcoma Kaposi
Rối loạn máu và hệ bạch huyết*	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu (bao gồm giảm bạch cầu trung tính và mất bạch cầu hạt), thiếu máu
	Thường gặp	Tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu
	Ít gặp	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát
	Hiếm gặp	Giảm toàn thể huyết cầu
Rối loạn hệ miễn	Thường gặp	Quá mẫn, dị ứng (bao gồm dị ứng theo mùa)

dịch*	Ít gặp	Bệnh sarcoid ¹⁾ , viêm mạch
	Hiếm gặp	Phản vệ ¹⁾
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp	Tăng lipid
	Thường gặp	Giảm kali máu, tăng acid uric, natri máu bất thường, giảm calci máu, tăng đường huyết, giảm phosphate máu, mất nước
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Thay đổi khí sắc (bao gồm trầm cảm), lo âu, mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh*	Rất thường gặp	Nhức đầu
	Thường gặp	Đi cảm (bao gồm giảm cảm giác), đau nửa đầu (migraine), chèn ép rễ thần kinh
	Ít gặp	Tai biến mạch máu não ¹⁾ , run, bệnh thần kinh
	Hiếm gặp	Bệnh xơ cứng rải rác, rối loạn hủy myelin (ví dụ viêm dây thần kinh thị giác, hội chứng Guillain-Barré) ¹⁾
Rối loạn mắt	Thường gặp	Suy giảm thị lực, viêm kết mạc, viêm bờ mi, sung mắt
	Ít gặp	Song thị
Rối loạn tai và mê đạo	Thường gặp	Chóng mặt
	Ít gặp	Điếc, ù tai
Rối loạn tim*	Thường gặp	Nhịp tim nhanh
	Ít gặp	Nhồi máu cơ tim ¹⁾ , loạn nhịp, suy tim sung huyết
	Hiếm gặp	Ngừng tim
Rối loạn mạch	Thường gặp	Tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, khối tụ máu
	Ít gặp	Phình động mạch chủ, tắc động mạch, viêm tĩnh mạch huyết khối
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất*	Thường gặp	Hen, khó thở, ho
	Ít gặp	Nghẽn mạch phổi ¹⁾ , bệnh phổi mô kẽ, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi, tràn dịch màng phổi ¹⁾
	Hiếm gặp	Xơ hóa phổi ¹⁾

Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp	Đau bụng, buồn nôn và nôn
	Thường gặp	Xuất huyết tiêu hóa, khó tiêu, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, hội chứng sicca
	Ít gặp	Viêm tụy, khó nuốt, phù mắt
	Hiếm gặp	Thủng ruột ¹⁾
Rối loạn gan mật*	Rất thường gặp	Tăng men gan
	Ít gặp	Viêm túi mật và bệnh sỏi mật, gan nhiễm mỡ, tăng bilirubin
	Hiếm gặp	Viêm gan, tái hoạt virus viêm gan B ¹⁾ , viêm gan tự miễn ¹⁾
	Không rõ	Suy gan ¹⁾
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban (bao gồm phát ban tróc vảy)
	Thường gặp	Bệnh vảy nến nặng hơn hoặc khởi phát mới bệnh vảy nến (bao gồm bệnh vảy nến mụn mủ lòng bàn tay-bàn chân) ¹⁾ , nổi mề đay, bầm tím (bao gồm cả ban xuất huyết), viêm da (bao gồm cả eczema (chàm), gẫy móng, tăng tiết mồ hôi, rụng tóc ¹⁾ , ngứa
	Ít gặp	Đỏ mồ hôi ban đêm, sẹo
	Hiếm gặp	Ban đỏ đa dạng ¹⁾ , hội chứng Stevens-Johnson ¹⁾ , phù mạch ¹⁾ , viêm mạch ở da ¹⁾ , phản ứng da dạng liken ¹⁾
	Không rõ	Các triệu chứng của viêm da-cơ nặng hơn ¹⁾
Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau cơ xương khớp
	Thường gặp	Cơ thất cơ (bao gồm tăng creatine phosphokinase trong máu)
	Ít gặp	Tiêu cơ vân, lupus ban đỏ hệ thống
	Hiếm gặp	Hội chứng giống lupus ¹⁾
Rối loạn thận và tiết niệu	Thường gặp	Suy thận, tiểu máu
	Ít gặp	Tiểu đêm
Rối loạn hệ sinh	Ít gặp	Rối loạn chức năng cương

sản và tuyến vú		
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm*	Rất thường gặp	Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm đỏ da tại chỗ tiêm)
	Thường gặp	Đau ngực, phù, sốt ¹⁾
	Ít gặp	Viêm
Xét nghiệm*	Thường gặp	Rối loạn đông máu và chảy máu (bao gồm thời gian thromboplastin hoạt hóa từng phần kéo dài), xét nghiệm tự kháng thể dương tính (bao gồm kháng thể kháng DNA chuỗi kép), tăng lactate dehydrogenase trong máu
	Không rõ	Tăng cân ²⁾
Tổn thương, ngộ độc và biến chứng do thủ thuật	Thường gặp	Chậm lành vết thương

* thông tin thêm được tìm thấy ở nơi khác trong phần Chống chỉ định, Cảnh báo và Thận Trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc

** bao gồm các nghiên cứu mở rộng nhãn mở

¹⁾ bao gồm dữ liệu báo cáo tự phát

²⁾ Thay đổi cân nặng trung bình so với ban đầu đối với adalimumab trong khoảng từ 0,3 kg đến 1,0 kg trong chỉ định dành cho người lớn so với (trừ) -0,4 kg đến 0,4 kg đối với giả dược trong thời gian điều trị từ 4-6 tháng. Cân nặng tăng 5-6 kg cũng đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu mở rộng dài hạn với thời gian sử dụng thuốc trung bình khoảng 1-2 năm không có nhóm đối chứng, đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn và viêm loét đại tràng. Cơ chế đằng sau tác dụng này chưa rõ ràng nhưng có thể liên quan đến tác dụng chống viêm của adalimumab.

Viêm tuyến mồ hôi mủ

Hồ sơ về an toàn đối với bệnh nhân bị viêm tuyến mồ hôi mủ được điều trị bằng adalimumab hàng tuần phù hợp với hồ sơ về an toàn đã biết của adalimumab.

Viêm màng bồ đào

Hồ sơ về an toàn đối với bệnh nhân bị viêm màng bồ đào được điều trị bằng adalimumab 2 tuần một lần phù hợp với hồ sơ về an toàn đã biết của adalimumab.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Phản ứng tại chỗ tiêm

Trong các thử nghiệm then chốt có đối chứng ở người lớn và trẻ em, 12,9% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đã xuất hiện các phản ứng tại chỗ tiêm (đỏ da và/hoặc ngứa, xuất huyết, đau hoặc sưng), so với 7,2% bệnh nhân dùng giả dược hoặc hoạt chất đối chứng. Phản ứng tại chỗ tiêm nói chung không nhất thiết phải ngừng thuốc.

Nhiễm khuẩn

Trong các thử nghiệm then chốt có đối chứng ở người lớn và trẻ em, tỷ lệ nhiễm khuẩn là 1,51/bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 1,46/bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân dùng giả dược và hoạt chất đối chứng. Các nhiễm khuẩn bao gồm chủ yếu là viêm mũi họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và viêm xoang. Hầu hết bệnh nhân tiếp tục dùng adalimumab sau khi nhiễm khuẩn đã khỏi.

Tỷ lệ nhiễm khuẩn nghiêm trọng là 0,04/bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 0,03/bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân dùng giả dược và hoạt chất đối chứng.

Trong các nghiên cứu có đối chứng và nhãn mở ở người lớn và trẻ em về adalimumab, đã có báo cáo về các nhiễm khuẩn nghiêm trọng (bao gồm cả nhiễm khuẩn gây tử vong, hiếm khi xảy ra), bao gồm các báo cáo về bệnh lao (bao gồm các thâm nhiễm ở phổi và tổn thương ngoài phổi) và nhiễm khuẩn cơ hội xâm lấn (ví dụ bệnh nấm Histoplasma, bệnh nấm Blastomyces, bệnh nấm Coccidioides immitis, nhiễm nấm Pneumocystis carinii, bệnh nấm Candida, bệnh nấm Aspergillus và bệnh nhiễm Listeria). Hầu hết các trường hợp mắc bệnh lao xảy ra trong vòng 8 tháng đầu sau khi bắt đầu điều trị và có thể phản ánh sự tái phát của bệnh tiềm ẩn.

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

Không quan sát thấy bệnh ác tính nào ở 249 bệnh nhân trẻ em với số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc là 655,6 bệnh nhân-năm trong các thử nghiệm về adalimumab ở bệnh nhân viêm khớp tự phát thiếu niên (viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp và viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân). Ngoài ra, không có bệnh ác tính nào được quan sát thấy ở 192 bệnh nhân trẻ em với số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc là 498,1 bệnh nhân-năm trong các thử nghiệm về adalimumab ở bệnh nhân trẻ em bị bệnh Crohn. Không quan sát thấy bệnh ác tính nào ở 77 bệnh nhân trẻ em với số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc là 80 bệnh nhân-năm trong một thử nghiệm về adalimumab ở bệnh nhân trẻ em bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính. Không quan sát thấy bệnh ác tính nào ở 60 bệnh nhân trẻ em với số lượng bệnh nhân sử dụng thuốc là 58,4 bệnh nhân-năm trong một thử nghiệm về adalimumab ở bệnh nhân trẻ em bị viêm màng bồ đào.

Trong các phần có đối chứng của các thử nghiệm then chốt về adalimumab ở người lớn trong thời gian ít nhất 12 tuần ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp cột sống thể trục thể hoạt động từ trung bình đến nặng, không có bằng chứng trên phim chụp X-quang về viêm cột sống dính khớp, viêm khớp vẩy nến, bệnh vẩy nến, viêm tuyến mô

hôi mủ, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm màng bồ đào, các bệnh ác tính, ngoài u lympho và ung thư da không phải u hắc tố, đã được quan sát thấy với tỷ lệ là 6,8 (khoảng tin cậy 95%) (4,4, 10,5)/1.000 bệnh nhân-năm trong số 5.291 bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab so với tỷ lệ 6,3 (3,4, 11,8)/1.000 bệnh nhân-năm trong số 3.444 bệnh nhân được điều trị đối chứng (thời gian điều trị trung vị là 4,0 tháng đối với bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 3,8 tháng đối với bệnh nhân được điều trị đối chứng). Tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%) của ung thư da không phải u hắc tố là 8,8 (6,0, 13,0)/1.000 bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 3,2 (1,3, 7,6)/1.000 bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị đối chứng. Ở các bệnh ung thư da này, ung thư biểu mô tế bào vảy xảy ra với tỷ lệ là 2,7 (khoảng tin cậy 95%) (1,4, 5,4)/1.000 bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 0,6 (0,1, 4,5)/1.000 bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị đối chứng. Tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%) của u lympho là 0,7 (0,2, 2,7)/1.000 bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 0,6 (0,1, 4,5)/1.000 bệnh nhân-năm ở những bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Khi kết hợp các phần có đối chứng của các thử nghiệm này và các nghiên cứu mở rộng nhãn mở đang tiến hành và hoàn thành với thời gian trung vị khoảng 3,3 năm bao gồm 6.427 bệnh nhân và hơn 26.439 bệnh nhân-năm điều trị, tỷ lệ các bệnh ác tính được quan sát thấy, ngoài u lympho và ung thư da không phải u hắc tố là khoảng 8,5/1.000 bệnh nhân-năm. Tỷ lệ ung thư da không phải u hắc tố được quan sát thấy là khoảng 9,6/1.000 bệnh nhân-năm và tỷ lệ u lympho được quan sát thấy là khoảng 1,3/1.000 bệnh nhân-năm.

Theo kinh nghiệm sau khi sản phẩm lưu hành từ tháng 1 năm 2003 đến tháng 12 năm 2010, chủ yếu ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp, tỷ lệ các bệnh ác tính được báo cáo là khoảng 2,7/1.000 bệnh nhân-năm điều trị. Tỷ lệ được báo cáo đối với ung thư da không phải u hắc tố là khoảng 0,2/1.000 bệnh nhân-năm điều trị và u lympho là khoảng 0,3/1.000 bệnh nhân-năm điều trị (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc).

Các trường hợp hiếm gặp theo kinh nghiệm sau khi sản phẩm lưu hành về u lympho tế bào T gan-lách đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng adalimumab (xem phần Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc).

Tự kháng thể

Các bệnh nhân đã được xét nghiệm mẫu huyết thanh về tự kháng thể tại nhiều thời điểm trong các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I-V. Trong các thử nghiệm này, 11,9% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 8,1% được điều trị bằng giả dược và hoạt chất đối chứng có nồng độ kháng thể kháng nhân ban đầu âm tính đã báo cáo nồng độ dương tính ở tuần thứ 24. Hai bệnh nhân trong số 3.441 bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab trong tất cả các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vẩy nến đã xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng gợi ý đến hội chứng giống lupus mới khởi phát. Các bệnh nhân đã cải thiện sau khi ngừng điều trị. Không có bệnh nhân nào bị viêm thận lupus hoặc các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương.

Biến cố về gan mật

Trong các thử nghiệm pha 3 có đối chứng về adalimumab ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp và viêm khớp vảy nến với thời gian đối chứng từ 4 đến 104 tuần, tăng ALT ≥ 3 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN) xảy ra ở 3,7% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 1,6% bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Trong các thử nghiệm pha 3 có đối chứng về adalimumab ở những bệnh nhân từ 4-17 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp và những bệnh nhân từ 6-17 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân, tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 6,1% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 1,3% bệnh nhân được điều trị đối chứng. Hầu hết tăng ALT xảy ra khi dùng methotrexate đồng thời. Không có tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra trong thử nghiệm pha 3 về adalimumab ở những bệnh nhân từ 2 đến nhỏ hơn 4 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp.

Trong các thử nghiệm pha 3 có đối chứng về adalimumab ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn và viêm loét đại tràng với thời gian đối chứng từ 4 đến 52 tuần, tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 0,9% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 0,9% bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Trong thử nghiệm pha 3 về adalimumab ở những bệnh nhân trẻ em bị bệnh Crohn đánh giá hiệu quả và độ an toàn của 2 phác đồ liều duy trì được điều chỉnh theo cân nặng cơ thể sau liệu pháp tấn công được điều chỉnh theo cân nặng cơ thể lên đến 52 tuần điều trị, tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 2,6% bệnh nhân (5/192) trong số 4 bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế miễn dịch đồng thời lúc ban đầu.

Trong các thử nghiệm pha 3 có đối chứng về adalimumab ở những bệnh nhân bị bệnh vảy nến thể mảng trong thời gian đối chứng từ 12 đến 24 tuần, tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 1,8% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 1,8% bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Không xảy ra tăng ALT ≥ 3 lần ULN trong thử nghiệm pha 3 về adalimumab ở bệnh nhân trẻ em bị bệnh vảy nến thể mảng.

Trong các thử nghiệm có đối chứng về adalimumab (liều khởi đầu là 160 mg ở tuần 0 và 80 mg ở tuần thứ 2, tiếp theo là 40 mg mỗi tuần bắt đầu ở tuần thứ 4), ở bệnh nhân bị viêm tuyến mồ hôi mũ với thời gian đối chứng từ 12 đến 16 tuần, tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 0,3% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 0,6% bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Trong các thử nghiệm có đối chứng về adalimumab (liều khởi đầu là 80 mg ở tuần 0, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần bắt đầu ở tuần thứ 1) ở bệnh nhân người lớn bị viêm màng bồ đào lên đến 80 tuần với thời gian sử dụng thuốc trung vị là 166,5 ngày ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 105 ngày ở những bệnh nhân được điều trị đối chứng, tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 2,4% bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 2,4% bệnh nhân được điều trị đối chứng.

Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 có đối chứng về adalimumab trên bệnh nhân trẻ em bị viêm loét đại tràng (N = 93) đánh giá hiệu quả và độ an toàn của liều duy trì 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) 2 tuần một lần (N = 31) và liều duy trì 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) mỗi tuần (N = 32), sau đó dùng liều tấn công điều chỉnh theo cân nặng cơ thể 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2 (N = 63), hoặc liều tấn công 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0, giả được ở tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2 (N = 30), tăng ALT ≥ 3 lần ULN xảy ra ở 1,1% (1/93) bệnh nhân.

Ở tất cả các chỉ định trong các thử nghiệm lâm sàng, những bệnh nhân có tăng ALT đều không có triệu chứng và trong hầu hết các trường hợp, sự tăng là thoáng qua và hồi phục khi tiếp tục điều trị. Tuy nhiên, cũng đã có báo cáo sau khi sản phẩm lưu hành về suy gan cũng như các rối loạn gan ít nặng hơn có thể xảy ra trước suy gan, như viêm gan bao gồm viêm gan tự miễn ở bệnh nhân dùng adalimumab.

Điều trị đồng thời bằng azathioprine/6-mercaptopurine

Trong các nghiên cứu về bệnh Crohn ở người lớn, tỷ lệ biến cố bất lợi về các bệnh ác tính và nhiễm khuẩn nghiêm trọng cao hơn đã được quan sát thấy khi dùng phối hợp adalimumab và azathioprine/6-mercaptopurine so với adalimumab đơn độc.

13. Quá liều và cách xử trí

Không có độc tính lâm hạn chế liều dùng đã được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng. Mức liều cao nhất đã được đánh giá là nhiều liều tiêm tĩnh mạch 10 mg/kg, gấp khoảng 15 lần liều khuyến cáo.

14. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc ức chế miễn dịch, thuốc ức chế yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- α), mã ATC: L04AB04

Cơ chế tác dụng

Adalimumab gắn kết chuyên biệt với yếu tố hoại tử khối u (TNF) và trung hòa chức năng sinh học của TNF bằng cách ngăn chặn sự tương tác của nó với các thụ thể TNF trên bề mặt tế bào p55 và p75.

Adalimumab cũng điều chỉnh các đáp ứng sinh học được cảm ứng hoặc điều hòa bởi TNF, bao gồm thay đổi nồng độ của các phân tử bám dính chịu trách nhiệm cho sự di cư của bạch cầu (ELAM-1, VCAM-1 và ICAM-1 với IC₅₀ là 0,1-0,2 nM).

Tác dụng dược lực học

Sau khi điều trị bằng adalimumab, nồng độ chất phản ứng giai đoạn cấp tính của viêm (protein phản ứng C (CRP), tốc độ lắng hồng cầu (ESR)) và cytokine huyết thanh (IL-6) giảm nhanh so với ban đầu đã được quan sát thấy ở bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp. Nồng độ chất nền

metalloproteinase (MMP-1 và MMP-3) trong huyết thanh tạo ra sự tái tạo mô chịu trách nhiệm về sự phá hủy sụn cũng bị giảm sau khi dùng adalimumab. Những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab thường có sự cải thiện các dấu hiệu về huyết học của viêm mạn tính.

Nồng độ CRP giảm nhanh cũng được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng và viêm tuyến mồ hôi mủ sau khi điều trị bằng adalimumab. Ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn, giảm số lượng tế bào biểu hiện các chỉ điểm về viêm ở đại tràng bao gồm giảm đáng kể biểu hiện TNF- α đã được quan sát thấy. Các nghiên cứu nội soi niêm mạc ruột đã cho thấy bằng chứng chữa lành niêm mạc ở bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab.

Hiệu quả và độ an toàn lâm sàng

Viêm khớp dạng thấp

Adalimumab đã được đánh giá ở hơn 3.000 bệnh nhân trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng về viêm khớp dạng thấp. Hiệu quả và độ an toàn của adalimumab được đánh giá trong 5 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi và có đối chứng tốt. Một số bệnh nhân được điều trị trong thời gian lên đến 120 tháng.

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

Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp II đã đánh giá 544 bệnh nhân ≥ 18 tuổi bị viêm khớp dạng thấp thể hoạt động từ trung bình đến nặng và đã thất bại điều trị với ít nhất một thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh. Liều 20 mg hoặc 40 mg adalimumab được dùng bằng cách tiêm dưới da 2 tuần một lần với giả được dùng 2 tuần một lần hoặc mỗi tuần 1 lần trong 26 tuần; giả được dùng mỗi tuần trong thời gian tương tự. Không cho phép dùng các thuốc chống thấp khớp làm thay đổi bệnh loại khác.

Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III đã đánh giá 619 bệnh nhân ≥ 18 tuổi bị viêm khớp dạng thấp thể hoạt động từ trung bình đến nặng và có đáp ứng không hiệu quả với methotrexate ở liều 12,5-25 mg hoặc không dung nạp với 10 mg methotrexate mỗi tuần. Có 3 nhóm trong nghiên cứu này. Nhóm đầu tiên nhận được các lần tiêm giả được mỗi tuần trong 52 tuần. Nhóm thứ hai được dùng 20 mg adalimumab mỗi tuần trong 52 tuần. Nhóm thứ ba được dùng 40 mg adalimumab 2 tuần một lần với các lần tiêm giả được 2 tuần một lần. Sau khi hoàn thành 52 tuần đầu tiên, 457 bệnh nhân được đưa vào một giai đoạn mở rộng nhân mở trong đó 40 mg adalimumab/MTX được dùng 2 tuần một lần lên đến 10 năm.

Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp IV chủ yếu đánh giá về độ an toàn ở 636 bệnh nhân ≥ 18

tuổi bị viêm khớp dạng thấp thể hoạt động từ trung bình đến nặng. Các bệnh nhân được phép hoặc là chưa từng điều trị bằng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh hoặc là vẫn duy trì liệu pháp điều trị thấp khớp từ trước với điều kiện là liệu pháp này ổn định trong tối thiểu 28 ngày. Những liệu pháp này bao gồm methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine và/hoặc muối vàng. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng 40 mg adalimumab hoặc giả được 2 tuần một lần trong 24 tuần.

Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V đã đánh giá 799 bệnh nhân người lớn bị viêm khớp dạng thấp giai đoạn đầu thể hoạt động từ trung bình đến nặng, chưa từng điều trị bằng methotrexate (thời gian bệnh trung bình dưới 9 tháng). Nghiên cứu này đã đánh giá hiệu quả của liệu pháp phối hợp adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần/methotrexate, adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần đơn trị liệu và methotrexate đơn trị liệu trong việc làm giảm các dấu hiệu, triệu chứng và tốc độ tiến triển của tổn thương khớp trong viêm khớp dạng thấp trong 104 tuần. Sau khi hoàn thành 104 tuần đầu tiên, 497 bệnh nhân được đưa vào giai đoạn mở rộng nhãn mở trong đó 40 mg adalimumab được dùng 2 tuần một lần lên đến 10 năm.

Tiêu chí đánh giá chính trong các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I, II và III và tiêu chí phụ trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp IV là phần trăm bệnh nhân đạt được đáp ứng ACR 20 ở tuần thứ 24 hoặc 26. Tiêu chí đánh giá chính trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V là phần trăm bệnh nhân đạt được đáp ứng ACR 50 ở tuần thứ 52. Các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III và V có thêm một tiêu chí đánh giá chính lúc 52 tuần là chậm tiến triển bệnh (như được phát hiện bởi kết quả X-quang). Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III cũng có một tiêu chí đánh giá chính là thay đổi về chất lượng cuộc sống.

Đáp ứng theo Hội Thấp khớp Mỹ (American College of Rheumatology - ACR)

Phần trăm bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đạt được đáp ứng ACR 20, 50 và 70 là nhất quán trong các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I, II và III. Các kết quả đối với liều 40 mg, 2 tuần một lần được tóm tắt trong Bảng 8.

Bảng 8. Đáp ứng ACR trong các thử nghiệm đối chứng với giả được (phần trăm bệnh nhân)

Đáp ứng	Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp Ia**		Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp IIa**		Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp IIIa**	
	Giả được/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Giả được n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Giả được/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20 6 tháng	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%

12 tháng	Không áp dụng (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%

^a Nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I lúc 24 tuần, nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp II lúc 26 tuần và nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III lúc 24 và 52 tuần

^b Adalimumab 40 mg dùng 2 tuần một lần

^c MTX = methotrexate

** $p < 0,01$, adalimumab so với giả dược

Trong các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I-IV, tất cả các thành phần riêng lẻ của tiêu chuẩn đáp ứng ACR (số khớp nhạy cảm đau và sưng, đánh giá của bác sĩ và đánh giá của bệnh nhân về hoạt động của bệnh và đau, điểm số về chỉ số giảm chức năng của Bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe (HAQ) và trị số CRP (mg/dl) được cải thiện lúc 24 hoặc 26 tuần so với giả dược. Trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III, những sự cải thiện này được duy trì trong suốt 52 tuần.

Trong giai đoạn mở rộng nhãn mở của nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III, hầu hết các bệnh nhân là người đáp ứng ACR đều duy trì đáp ứng khi được theo dõi lên đến 10 năm. Trong số 207 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần, 114 bệnh nhân tiếp tục dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần trong 5 năm. Trong số đó, 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. Trong số 207 bệnh nhân, 81 bệnh nhân tiếp tục dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần trong 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 về viêm khớp dạng thấp IV, đáp ứng ACR 20 của những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab cộng với điều trị chuẩn tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược cộng với điều trị chuẩn ($p < 0,001$).

Trong các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I-IV, những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đã đạt được đáp ứng ACR 20 và 50 có ý nghĩa thống kê so với giả dược ngay từ

1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp giai đoạn đầu chưa từng điều trị bằng methotrexate, liệu pháp phối hợp adalimumab và methotrexate đã dẫn đến đáp ứng ACR nhanh hơn và lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với đơn trị liệu bằng methotrexate và đơn trị liệu bằng adalimumab ở tuần thứ 52 và các đáp ứng được duy trì ở tuần thứ 104 (xem Bảng 9).

Bảng 9. Đáp ứng ACR trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V (phần trăm bệnh nhân)

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

^a Giá trị p là từ so sánh cặp đôi của đơn trị liệu bằng methotrexate và liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

^b Giá trị p là từ so sánh cặp đôi của đơn trị liệu bằng adalimumab và liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

^c Giá trị p là từ so sánh cặp đôi của đơn trị liệu bằng adalimumab và đơn trị liệu bằng methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

Trong giai đoạn mở rộng nhãn mở của nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V, tỷ lệ đáp ứng ACR đã được duy trì khi được theo dõi lên đến 10 năm. Trong số 542 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần, 170 bệnh nhân tiếp tục dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần 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 thứ 52, 42,9% bệnh nhân sử dụng liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate đã đạt được sự thuyên giảm trên lâm sàng ($\text{DAS28 (CRP)} < 2,6$) so với 20,6% bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng methotrexate và 23,4% bệnh nhân dùng đơn trị liệu bằng adalimumab.

Liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate vượt trội hơn về mặt lâm sàng và thống kê so với methotrexate ($p < 0,001$) và adalimumab đơn trị liệu ($p < 0,001$) trong việc đạt được tình trạng bệnh ở mức thấp trên bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp từ trung bình đến nặng được chẩn đoán gần đây. Đáp ứng đối với 2 nhóm đơn trị liệu là tương tự nhau ($p = 0,447$).

Trong số 342 đối tượng được chọn ngẫu nhiên ban đầu để điều trị đơn trị liệu bằng adalimumab hoặc liệu pháp phối hợp bằng adalimumab/methotrexate được đưa vào nghiên cứu mở rộng nhãn mở, 171 đối tượng đã hoàn thành 10 năm điều trị bằng adalimumab. Trong số đó, 109 đối tượng (63,7%) được báo cáo là đã thuyên giảm tại thời điểm 10 năm.

Đáp ứng trên phim chụp X-quang

Trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III, các bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab có thời gian viêm khớp dạng thấp trung bình khoảng 11 năm, tổn thương cấu trúc khớp được đánh giá bằng chụp X-quang và được biểu thị bằng sự thay đổi về tổng điểm Sharp (Total Sharp Score - TSS) và các thành phần của nó, điểm số bào mòn khớp và hẹp khoang khớp. Các bệnh nhân dùng adalimumab/methotrexate đã cho thấy sự tiến triển bệnh trên phim chụp X-quang ít hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân dùng methotrexate đơn độc lúc 6 và 12 tháng (xem Bảng 10).

Trong giai đoạn mở rộng nhãn mở của nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III, sự giảm tốc độ tiến triển của tổn thương cấu trúc được duy trì trong 8 và 10 năm ở một phân nhóm bệnh nhân. Lúc 8 năm, 81 trong số 207 bệnh nhân được điều trị ban đầu bằng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần đã được đánh giá bằng chụp X-quang. Trong số đó, 48 bệnh nhân cho thấy không có tiến triển của tổn thương cấu trúc được xác định bởi sự thay đổi so với ban đầu về mTSS là 0,5 hoặc ít hơn. Lúc 10 năm, 79 trong số 207 bệnh nhân được điều trị ban đầu bằng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần đã được đánh giá bằng chụp X-quang. Trong số đó, 40 bệnh nhân cho thấy không có tiến triển của tổn thương cấu trúc được xác định bởi sự thay đổi so với ban đầu về mTSS là 0,5 hoặc ít hơn.

Bảng 10. Thay đổi trung bình trên phim chụp X-quang sau 12 tháng trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III

	Giả dược / MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg, 2 tuần một lần	Giả dược/MTX-adalimumab/MTX (khoảng tin cậy 95% ^b)	Giá trị p
Tổng điểm Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 ^c
Điểm số bào mòn khớp	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
Điểm số hẹp khoang khớp (JSN) ^d	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

^a Methotrexate

^b Khoảng tin cậy 95% cho sự khác biệt về điểm số thay đổi giữa methotrexate và adalimumab

^c Dựa trên phân tích thứ hạng

^d Hẹp khoang khớp (Joint Space Narrowing)

Trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V, tổn thương cấu trúc khớp đã được đánh giá bằng chụp X-quang và được biểu thị bằng sự thay đổi về tổng điểm Sharp sửa đổi (xem Bảng 11).

Bảng 11. Thay đổi trung bình trên phim chụp X-quang ở tuần thứ 52 trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V

	MTX n = 257 (khoảng tin cậy 95%))	Adalimumab n = 274 (khoảng tin cậy 95%))	Adalimumab/MTX n = 268 (khoảng tin cậy 95%))	Giá trị p ^a	Giá trị p ^b	Giá trị p ^c
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 bào mòn khớp	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 khoang khớp (JSN)	2,0 (1,2–2,8)	1,3 (0,5–2,1)	0,5 (0–1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a Giá trị p là từ so sánh cặp đôi của đơn trị liệu bằng methotrexate và liệu pháp phối hợp

adalimumab/methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

^b Giá trị p là từ so sánh cặp đôi của đơn trị liệu bằng adalimumab và liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

^c Giá trị p là từ so sánh cặp đôi của đơn trị liệu bằng adalimumab và đơn trị liệu bằng methotrexate sử dụng kiểm định Mann-Whitney U

Sau 52 tuần và 104 tuần điều trị, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân không có tiến triển (thay đổi so với ban đầu về tổng điểm Sharp sửa đổi là $\leq 0,5$) cao hơn có ý nghĩa với liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate (theo thứ tự là 63,8% và 61,2%) so với đơn trị liệu bằng methotrexate (theo thứ tự là 37,4% và 33,5%, $p < 0,001$) và đơn trị liệu bằng adalimumab (theo thứ tự là 50,7%, $p < 0,002$ và 44,5%, $p < 0,001$).

Trong giai đoạn mở rộng nhãn mở của nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V, thay đổi trung bình so với ban đầu vào năm thứ 10 về tổng điểm Sharp sửa đổi theo thứ tự là 10,8, 9,2 và 3,9 ở những bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên ban đầu với đơn trị liệu bằng methotrexate, đơn trị liệu bằng adalimumab và liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate. Tỷ lệ tương ứng của bệnh nhân không có tiến triển trên phim chụp X-quang theo thứ tự là 31,3%, 23,7% và 36,7%.

Chất lượng cuộc sống và chức năng thể chất

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chức năng thể chất đã được đánh giá, sử dụng chỉ số giảm chức năng của Bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe (HAQ) trong 4 thử nghiệm ban đầu đầy đủ và có đối chứng tốt, là một tiêu chí đánh giá chính được xác định trước ở tuần thứ 52 trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III. Tất cả các liều/ lịch dùng thuốc của adalimumab trong cả 4 nghiên cứu đều cho thấy sự cải thiện lớn hơn có ý nghĩa thống kê về chỉ số giảm chức năng của Bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe từ lúc ban đầu đến tháng thứ 6 so với giả được và trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III tương tự như đã thấy ở tuần thứ 52. Kết quả từ Khảo sát sức khỏe mẫu ngắn (SF 36) đối với tất cả các liều/ lịch dùng thuốc của adalimumab trong cả 4 nghiên cứu đều hỗ trợ những phát hiện này, với điểm số tóm tắt thành phần thể chất (PCS) có ý nghĩa thống kê, cũng như điểm số về đau và sức sống có ý nghĩa thống kê đối với liều 40 mg, 2 tuần một lần. Giảm mệt mỏi có ý nghĩa thống kê khi được đo bằng đánh giá chức năng của điểm số điều trị bệnh mạn tính (FACIT) đã được quan sát thấy trong cả 3 nghiên cứu được đánh giá (Các nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp I, III, IV).

Trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp III, hầu hết các đối tượng đạt được sự cải thiện về chức năng thể chất và tiếp tục điều trị đã duy trì sự cải thiện cho đến tuần thứ 520 (120 tháng) của điều trị nhãn mở. Sự cải thiện chất lượng cuộc sống được đánh giá đến tuần thứ 156 (36 tháng) và sự cải thiện được duy trì trong suốt thời gian đó.

Trong nghiên cứu về viêm khớp dạng thấp V, sự cải thiện chỉ số giảm chức năng của Bảng câu hỏi đánh giá sức khỏe và thành phần thể chất của SF 36 cho thấy sự cải thiện lớn hơn ($p <$

0,001) đối với liệu pháp phối hợp adalimumab/methotrexate so với đơn trị liệu bằng methotrexate và đơn trị liệu bằng adalimumab ở tuần thứ 52, được duy trì cho đến tuần thứ 104. Ở 250 đối tượng đã hoàn thành nghiên cứu mở rộng nhãn mở, sự cải thiện chức năng thể chất được duy trì trong suốt 10 năm điều trị.

Viêm khớp cột sống thể trục

Viêm cột sống dính khớp (AS)

Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần đã được đánh giá ở 393 bệnh nhân trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, 24 tuần, mù đôi, đối chứng với giả được ở những bệnh nhân bị viêm cột sống dính khớp thể hoạt động (điểm số hoạt động của bệnh ban đầu trung bình [Chỉ số hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp theo Bath (BASDAI)] là 6,3 ở tất cả các nhóm) đã có đáp ứng không đầy đủ với liệu pháp thông thường. 79 bệnh nhân (20,1%) được điều trị đồng thời bằng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh và 37 bệnh nhân (9,4%) được điều trị bằng glucocorticoid. Giai đoạn nghiên cứu theo phương pháp làm mù được tiếp theo bằng giai đoạn nhãn mở trong đó các bệnh nhân được dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần tiêm dưới da lên đến thêm 28 tuần nữa. Các đối tượng (n = 215, 54,7%) không đạt được ASAS 20 ở tuần thứ 12 hoặc 16 hoặc 20 được điều trị nhãn mở sớm bằng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần tiêm dưới da và sau đó được xem là người không đáp ứng trong phân tích thống kê theo phương pháp mù đôi.

Trong nghiên cứu về viêm cột sống dính khớp I lớn hơn với 315 bệnh nhân, kết quả cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cột sống dính khớp ở bệnh nhân điều trị bằng adalimumab so với giả được. Đáp ứng đáng kể đã được quan sát thấy lần đầu tiên ở tuần thứ 2 và được duy trì trong suốt 24 tuần (Bảng 12).

Bảng 12. Đáp ứng về hiệu quả trong nghiên cứu về viêm cột sống dính khớp đối chứng với giả được – giảm các dấu hiệu và triệu chứng trong nghiên cứu I

Đáp ứng	Giả được N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
Tuần thứ 2	16%	42%***
Tuần thứ 12	21%	58%***
Tuần thứ 24	19%	51%***
ASAS 50		
Tuần thứ 2	3%	16%***
Tuần thứ 12	10%	38%***

Tuần thứ 24	11%	35%***
ASAS 70		
Tuần thứ 2	0%	7%**
Tuần thứ 12	5%	23%***
Tuần thứ 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Tuần thứ 2	4%	20%***
Tuần thứ 12	16%	45%***
Tuần thứ 24	15%	42%***

***, ** Có ý nghĩa thống kê ở $p < 0,001$, $< 0,01$ đối với tất cả các so sánh giữa adalimumab và giả dược ở tuần thứ 2, 12 và 24

^a Đánh giá trong viêm cột sống dính khớp

^b Chỉ số hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp theo Bath

Những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đã có sự cải thiện nhiều hơn đáng kể ở tuần thứ 12, được duy trì cho đến tuần thứ 24 trong cả hai bảng câu hỏi SF36 và bảng câu hỏi về chất lượng cuộc sống trong viêm cột sống dính khớp (ASQoL).

Xu hướng tương tự (không phải tất cả đều có ý nghĩa thống kê) đã được quan sát thấy trong nghiên cứu nhỏ hơn về viêm cột sống dính khớp II ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược ở 82 bệnh nhân người lớn bị viêm cột sống dính khớp thể hoạt động.

Viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang về viêm cột sống dính khớp

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược ở những bệnh nhân bị viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang (nr-axSpA). Nghiên cứu nr-axSpA I đã đánh giá những bệnh nhân nr-axSpA thể hoạt động. Nghiên cứu nr-axSpA II là một nghiên cứu ngừng điều trị ở những bệnh nhân nr-axSpA thể hoạt động đã thuyên giảm trong khi điều trị bằng adalimumab nhân mở.

Nghiên cứu về viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang (nr-axSpA) I

Trong nghiên cứu về viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang (nr-axSpA) I, adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần đã được đánh giá ở 185 bệnh nhân

trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, 12 tuần, mù đôi, đối chứng với giả dược trên những bệnh nhân nr-axSpA thể hoạt động (điểm số hoạt động của bệnh ban đầu trung bình [Chỉ số hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp theo Bath (BASDAI)] là 6,4 đối với bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab và 6,5 đối với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược) là những người có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với ≥ 1 thuốc chống viêm không steroid hoặc bị chống chỉ định với thuốc chống viêm không steroid.

33 bệnh nhân (18%) đã được điều trị đồng thời bằng thuốc chống thấp khớp làm thay đổi tiến triển bệnh và 146 bệnh nhân (79%) đã được điều trị bằng thuốc chống viêm không steroid lúc ban đầu. Giai đoạn mù đôi được tiếp theo bằng giai đoạn nhãn mở trong đó bệnh nhân dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần tiêm dưới da lên đến thêm 144 tuần nữa. Kết quả ở tuần thứ 12 cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp cột sống thể trực không có bằng chứng trên phim chụp X-quang thể hoạt động ở bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab so với giả dược (Bảng 13).

Bảng 13. Đáp ứng về hiệu quả trong nghiên cứu nr-axSpA I đối chứng với giả dược

Mù đôi Đáp ứng ở tuần thứ 12	Giả dược N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS thuyên giảm một phần	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS bệnh không hoạt động	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCCh chụp cộng hưởng từ khớp xương cùng-chậu ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC chụp cộng hưởng từ cột sống ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Đánh giá của Hội viêm khớp cột sống quốc tế (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society)

^b Chỉ số hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp theo Bath (BASDAI - Bath ankylosing spondylitis disease activity index)

- ^c Điểm số hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp (ankylosing spondylitis disease activity score – ASDAS)
 - ^d Thay đổi trung bình so với ban đầu
 - ^e Giả dược n = 91 và adalimumab n = 87
 - ^f Protein phản ứng C độ nhạy cao (hs-CRP) (mg/l)
 - ^g Giả dược n = 73 và adalimumab n = 70
 - ^h Hiệp hội nghiên cứu viêm khớp cột sống Canada (SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)
 - ⁱ Giả dược và adalimumab n = 84
 - ^j Giả dược n = 82 và adalimumab n = 85
- ***, **, * Có ý nghĩa thống kê ở $p < 0,001$, $< 0,01$, và $< 0,05$, tương ứng, cho tất cả các so sánh giữa adalimumab và giả dược.

Trong giai đoạn mở rộng nhãn mở, sự cải thiện các dấu hiệu và triệu chứng được duy trì bằng liệu pháp adalimumab cho đến tuần thứ 156.

Úc chế viêm

Sự cải thiện đáng kể các dấu hiệu viêm khi được đo bằng hs-CRP và chụp cộng hưởng từ (MRI) cả khớp xương cùng-chậu và cột sống đã được duy trì ở những bệnh nhân điều trị bằng adalimumab theo thứ tự cho đến tuần thứ 156 và tuần thứ 104.

Chất lượng cuộc sống và chức năng thể chất

Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và chức năng thể chất đã được đánh giá, sử dụng bảng câu hỏi HAQ-S và SF-36. Adalimumab cho thấy sự cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê về tổng điểm số theo HAQ-S và điểm số thành phần thể chất (PCS) theo SF-36 từ lúc ban đầu đến tuần thứ 12 so với giả dược. Sự cải thiện về 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 mở đến tuần thứ 156.

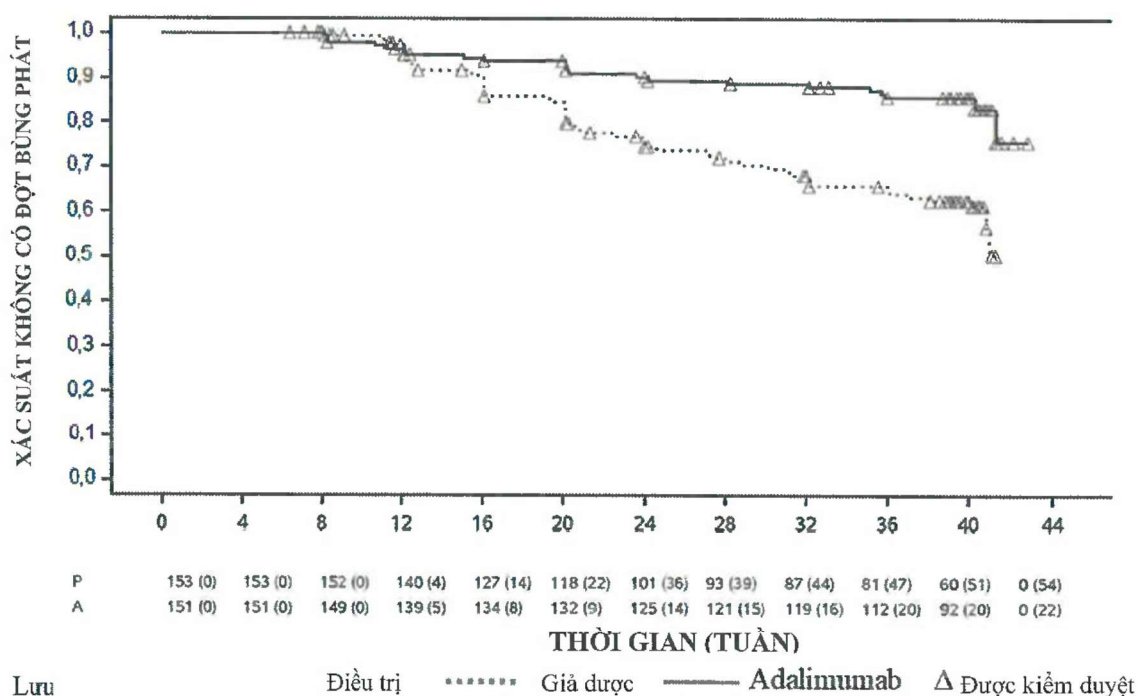
Nghiên cứu về viêm khớp cột sống thể trực không có bằng chứng trên phim chụp X-quang (nr-axSpA) II

673 bệnh nhân bị viêm khớp cột sống thể trực không có bằng chứng trên phim chụp X-quang thể hoạt động (điểm số hoạt động của bệnh ban đầu trung bình [BASDAI] là 7,0) đáp ứng không đầy đủ với ≥ 2 thuốc kháng viêm không steroid hoặc không dung nạp hoặc bị chống chỉ định với thuốc kháng viêm không steroid được đưa vào giai đoạn nhãn mở của nghiên cứu nr-axSpA II trong đó họ đã được dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần trong 28 tuần. Những bệnh nhân này cũng có bằng chứng khách quan về viêm ở khớp xương cùng-chậu hoặc cột

sống trên chụp cộng hưởng từ (MRI) hoặc nồng độ hs-CRP tăng cao. Những bệnh nhân đã đạt được sự thuyên giảm kéo dài ít nhất 12 tuần ($N = 305$) ($ASDAS < 1,3$ ở tuần thứ 16, 20, 24 và 28) trong giai đoạn nhả mở sau đó được chọn ngẫu nhiên để tiếp tục điều trị bằng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần ($N = 152$) hoặc giả dược ($N = 153$) thêm 40 tuần nữa trong một giai đoạn mù đôi, đối chứng với giả dược (tổng thời gian nghiên cứu là 68 tuần). Các đối tượng bị bùng phát trong giai đoạn mù đôi được cho phép điều trị cứu nguy bằng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần trong ít nhất 12 tuần.

Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả là tỷ lệ bệnh nhân không có đợt bùng phát vào tuần thứ 68 của nghiên cứu. Đợt bùng phát được định nghĩa là $ASDAS \geq 2,1$ ở 2 lần thăm khám liên tiếp cách nhau 4 tuần. Một tỷ lệ lớn hơn về các bệnh nhân dùng adalimumab không có đợt bùng phát bệnh trong giai đoạn mù đôi, khi so sánh với những người dùng giả dược (70,4% so với 47,1%, $p < 0,001$) (Hình 1).

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier tóm tắt thời gian đến khi bùng phát trong nghiên cứu nr-axSpA II



Lưu ý: Đường cong Kaplan-Meier tóm tắt thời gian đến khi bùng phát trong nghiên cứu nr-axSpA II. Đường cong điều trị (Adalimumab) và đường cong giả dược (Giả dược) được hiển thị. Đường cong điều trị (Adalimumab) cho thấy tỷ lệ bùng phát thấp hơn so với đường cong giả dược (Giả dược). Đường cong được kiểm duyệt (Được kiểm duyệt) cũng được hiển thị.

Trong số 68 bệnh nhân có đợt bùng phát ở nhóm được chỉ định ngừng điều trị, 65 bệnh nhân đã hoàn thành 12 tuần điều trị cứu nguy bằng adalimumab, trong đó 37 bệnh nhân (56,9%) đã đạt được sự thuyên giảm ($ASDAS < 1,3$) sau 12 tuần bắt đầu lại điều trị nhả mở.

Vào tuần thứ 68, những bệnh nhân tiếp tục điều trị bằng adalimumab cho thấy sự cải thiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê về các dấu hiệu và triệu chứng của viêm khớp cột sống thể trực

không có bằng chứng trên phim chụp X-quang thể hoạt động khi so với bệnh nhân được chỉ định ngừng điều trị trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu (Bảng 14).

Bảng 14. Đáp ứng về hiệu quả trong giai đoạn đối chứng với giả dược trong nghiên cứu nr-axSpA II

Mù đôi	Giả dược	Adalimumab
Đáp ứng ở tuần thứ 68	N = 153	N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a thuyên giảm một phần	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c bệnh không hoạt động	33,3%	57,2%***
Bùng phát một phần ^d	64,1%	40,8%***

^a Đánh giá của Hội viêm khớp cột sống quốc tế

^b Ban đầu được định nghĩa là ban đầu nhân mở khi bệnh nhân có bệnh hoạt động.

^c Điểm số hoạt động của bệnh viêm cột sống dính khớp

^d Bùng phát một phần được định nghĩa là ASDAS $\geq 1,3$ nhưng $< 2,1$ ở 2 lần thăm khám liên tiếp.

***, ** Có ý nghĩa thống kê ở $p < 0,001$ và $< 0,01$, tương ứng, đối với tất cả so sánh giữa adalimumab và giả dược.

Viêm khớp vảy nến

Adalimumab, 40 mg, 2 tuần một lần, đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị viêm khớp vảy nến thể hoạt động từ trung bình đến nặng trong 2 nghiên cứu đối chứng với giả dược, nghiên cứu về viêm khớp vảy nến I và II. Nghiên cứu về viêm khớp vảy nến I có thời gian 24 tuần, điều trị 313 bệnh nhân người lớn đáp ứng không đầy đủ với điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid và trong số này, khoảng 50% đang dùng methotrexate. Nghiên cứu về viêm khớp vảy nến II có thời gian 12 tuần, điều trị 100 bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với thuốc chống thấp khớp làm thay đổi bệnh. Sau khi hoàn thành cả hai nghiên cứu, 383 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu mở rộng nhân mở, trong đó adalimumab 40 mg được dùng 2 tuần một lần.

Không đủ bằng chứng về hiệu quả của adalimumab ở những bệnh nhân bị bệnh khớp vảy nến giống như viêm cột sống dính khớp do số lượng nhỏ bệnh nhân được nghiên cứu.

Bảng 15. Đáp ứng ACR trong các nghiên cứu về viêm khớp vảy nến đối chứng với giả dược (phần trăm bệnh nhân)

	Nghiên cứu về viêm khớp vảy nến I		Nghiên cứu về viêm khớp vảy nến II	
Đáp ứng	Giả dược N = 162	Adalimumab N = 151	Giả dược N = 49	Adalimumab N = 51
ACR 20				
Tuần thứ 12	14%	58%***	16%	39%*
Tuần thứ 24	15%	57%***	N/A	N/A
ACR 50				
Tuần thứ 12	4%	36%***	2%	25%***
Tuần thứ 24	6%	39%***	N/A	N/A
ACR 70				
Tuần thứ 12	1%	20%***	0%	14% *
Tuần thứ 24	1%	23%***	N/A	N/A

*** $p < 0,001$ đối với tất cả so sánh giữa adalimumab và giả dược

* $p < 0,05$ đối với tất cả so sánh giữa adalimumab và giả dược

N/A: Không áp dụng (not applicable)

Đáp ứng ACR trong nghiên cứu về viêm khớp vảy nến I là tương tự giữa có và không có điều trị methotrexate đồng thời. Đáp ứng ACR đã được duy trì trong nghiên cứu mở rộng nhãn mở cho đến 136 tuần.

Những thay đổi trên phim chụp X-quang đã được đánh giá trong các nghiên cứu về viêm khớp vảy nến. Phim chụp X-quang bàn tay, cổ tay và bàn chân đã thu được lúc ban đầu và tuần thứ 24 trong giai đoạn mù đôi khi bệnh nhân dùng adalimumab hoặc giả dược và ở tuần thứ 48 khi tất cả bệnh nhân dùng adalimumab nhãn mở. Tổng điểm Sharp sửa đổi (mTSS), bao gồm các khớp gian đốt ngón xa (tức là không giống với tổng điểm Sharp được sử dụng đối với viêm khớp dạng thấp), đã được sử dụng.

Điều trị bằng adalimumab đã làm giảm tỷ lệ tiến triển tổn thương khớp ngoại biên so với điều trị bằng giả dược khi được đo bằng thay đổi so với ban đầu về mTSS (giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD)) $0,8 \pm 2,5$ ở nhóm dùng giả dược (ở tuần thứ 24) so với $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) ở nhóm dùng adalimumab (ở tuần thứ 48).

Ở các đối tượng được điều trị bằng adalimumab không có tiến triển trên phim chụp X-quang từ lúc ban đầu đến tuần thứ 48 ($n=102$), 84% tiếp tục cho thấy không có tiến triển trên phim

chụp X-quang trong suốt 144 tuần điều trị. Các bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đã cho thấy sự cải thiện về chức năng thể chất có ý nghĩa thống kê như được đánh giá bằng HAQ và Khảo sát sức khỏe mẫu ngắn (SF 36) so với giả được ở tuần thứ 24. Chức năng thể chất được cải thiện tiếp tục trong giai đoạn mở rộng nhãn mở cho đến tuần thứ 136.

Bệnh vẩy nến

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân người lớn bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính (bao gồm $\geq 10\%$ diện tích bề mặt cơ thể (BSA) và Chỉ số diện tích và độ nặng của bệnh vẩy nến (Psoriasis Area and Severity Index (PASI)) ≥ 12 hoặc ≥ 10) là đối tượng cho liệu pháp toàn thân hoặc liệu pháp quang học trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi. 73% bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu về bệnh vẩy nến I và II đã được điều trị toàn thân hoặc liệu pháp quang học trước đó. Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab cũng đã được nghiên cứu ở những bệnh nhân người lớn bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính từ trung bình đến nặng với bệnh vẩy nến đồng thời ở bàn tay và/hoặc bàn chân là đối tượng cho liệu pháp toàn thân trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi (Nghiên cứu về bệnh vẩy nến III).

Nghiên cứu về bệnh vẩy nến I (REVEAL) đã đánh giá 1.212 bệnh nhân trong 3 giai đoạn điều trị. Trong giai đoạn A, bệnh nhân được dùng giả được hoặc adalimumab với liều khởi đầu 80 mg, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu. Sau 16 tuần điều trị, những bệnh nhân đạt được ít nhất một đáp ứng PASI 75 (cải thiện điểm số PASI ít nhất 75% so với ban đầu) bước vào giai đoạn B và được dùng adalimumab nhãn mở 40 mg, 2 tuần một lần. Những bệnh nhân đã duy trì đáp ứng $\geq$ PASI 75 ở tuần thứ 33 và được chọn ngẫu nhiên ban đầu để điều trị tích cực trong giai đoạn A được chọn ngẫu nhiên trở lại trong giai đoạn C để dùng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần hoặc giả được thêm 19 tuần nữa. Ở tất cả các nhóm điều trị, điểm số PASI ban đầu trung bình là 18,9 và điểm số Đánh giá chung của bác sĩ (PGA) trong khoảng từ “trung bình” (53% đối tượng được bao gồm) đến “nặng” (41%) đến “rất nặng” (6%).

Nghiên cứu về bệnh vẩy nến II (CHAMPION) đã so sánh hiệu quả và độ an toàn của adalimumab so với methotrexate và giả được ở 271 bệnh nhân. Các bệnh nhân được dùng giả được, một liều MTX khởi đầu 7,5 mg và sau đó tăng liều đến tuần thứ 12, với liều tối đa 25 mg hoặc một liều adalimumab khởi đầu 80 mg, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần (bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu) trong 16 tuần. Không có dữ liệu so sánh adalimumab và MTX sau 16 tuần điều trị. Bệnh nhân dùng MTX đạt được đáp ứng $\geq$ PASI 50 ở tuần thứ 8 và/hoặc tuần thứ 12 không được tăng thêm liều. Ở tất cả các nhóm điều trị, điểm PASI ban đầu trung bình là 19,7 và điểm PGA ban đầu trong khoảng từ “nhẹ” ($< 1\%$) đến “trung bình” (48%) đến “nặng” (46%) đến “rất nặng” (6%).

Các bệnh nhân tham gia vào tất cả các nghiên cứu về bệnh vẩy nến pha 2 và pha 3 đã đủ điều kiện để tham gia vào một thử nghiệm mở rộng nhãn mở trong đó adalimumab được dùng ít

nhất thêm 108 tuần nữa

Trong các nghiên cứu về bệnh vẩy nến I và II, một tiêu chí đánh giá chính là tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng PASI 75 so với ban đầu ở tuần thứ 16 (xem Bảng 16 và 17).

Bảng 16. Nghiên cứu về bệnh vẩy nến I (REVEAL) – Kết quả về hiệu quả lúc 16 tuần

	Giả dược N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần N = 814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: rõ ràng/tối thiểu	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Phần trăm bệnh nhân đạt đáp ứng PASI 75 được tính là tỷ lệ điều chỉnh theo trung tâm

^b $p < 0,001$, adalimumab so với giả dược

Bảng 17. Nghiên cứu về bệnh vẩy nến II (CHAMPION) - Kết quả về hiệu quả lúc 16 tuần

	Giả dược N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần N = 108 n (%)
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: rõ ràng/tối thiểu	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a $p < 0,001$ adalimumab so với giả dược

^b $p < 0,001$ adalimumab so với methotrexate

^c $p < 0,01$ adalimumab so với giả dược

^d $p < 0,05$ adalimumab so với methotrexate

Trong nghiên cứu về bệnh vẩy nến I, 28% bệnh nhân là người có đáp ứng PASI 75 đã được chọn ngẫu nhiên trở lại để dùng giả dược ở tuần thứ 33 so với 5% tiếp tục dùng adalimumab, $p < 0,001$, đã bị “mất đáp ứng đầy đủ” (điểm số PASI sau tuần thứ 33 và vào lúc hoặc trước tuần thứ 52 đã dẫn đến đáp ứng $<$ PASI 50 so với ban đầu với mức tăng tối thiểu 6 điểm về điểm số PASI so với tuần thứ 33). Ở những bệnh nhân mất đáp ứng đầy đủ sau khi được chọn

ngẫu nhiên trở lại để dùng giả dược, sau đó những người này tham gia vào thử nghiệm mở rộng nhãn mở, 38% (25/66) và 55% (36/66) đã đạt được trở lại đáp ứng PASI 75 theo thứ tự sau 12 và 24 tuần điều trị trở lại.

Tổng cộng có 233 người đáp ứng PASI 75 ở tuần thứ 16 và tuần thứ 33 đã được dùng liệu pháp adalimumab liên tục trong 52 tuần trong nghiên cứu về bệnh vẩy nến I và tiếp tục dùng adalimumab trong thử nghiệm mở rộng nhãn mở. Tỷ lệ đáp ứng PASI 75 và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu ở những bệnh nhân này theo thứ tự là 74,7% và 59,0%, sau khi điều trị nhãn mở thêm 108 tuần nữa (tổng cộng 160 tuần). Trong một phân tích trong đó tất cả các bệnh nhân bỏ cuộc khỏi nghiên cứu do các biến cố bất lợi hoặc thiếu hiệu quả, hoặc tăng liều, được xem là người không đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng PASI 75 và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu ở những bệnh nhân này theo thứ tự là 69,6% và 55,7%, sau khi điều trị nhãn mở thêm 108 tuần nữa (tổng cộng 160 tuần).

Tổng cộng có 347 người đáp ứng ổn định đã được tham gia vào đánh giá về ngừng điều trị và tái điều trị trong một nghiên cứu mở rộng nhãn mở. Trong giai đoạn ngừng điều trị, các triệu chứng của bệnh vẩy nến đã quay trở lại theo thời gian với thời gian trung vị đến khi tái phát (giảm xuống mức PGA “trung bình” hoặc xấu đi) khoảng 5 tháng. Không có bệnh nhân nào trong số này gặp phản ứng dị ứng trong giai đoạn ngừng điều trị. Tổng cộng có 76,5% bệnh nhân (218/285) bước vào giai đoạn tái điều trị đã có đáp ứng PGA “rõ ràng” hoặc “tối thiểu” sau 16 tuần tái điều trị, bất kể họ có tái phát trong khi ngừng điều trị hay không (theo thứ tự là 69,1% [123/178] và 88,8% [95/107] đối với những bệnh nhân tái phát và không tái phát trong giai đoạn ngừng điều trị). Hồ sơ về an toàn tương tự đã được quan sát thấy trong khi tái điều trị như trước khi ngừng điều trị. Sự cải thiện đáng kể ở tuần thứ 16 so với ban đầu so với giả dược (Các nghiên cứu I và II) và MTX (Nghiên cứu II) đã được chứng minh bằng Chỉ số chất lượng cuộc sống trong bệnh về da (DLQI - Dermatology Life Quality Index). Trong nghiên cứu I, sự cải thiện về điểm số tóm tắt thành phần thể chất và tinh thần của SF-36 cũng đáng kể so với giả dược.

Trong một nghiên cứu mở rộng nhãn mở, đối với những bệnh nhân dùng liều tăng từ 40 mg, 2 tuần một lần lên 40 mg mỗi tuần do đáp ứng PASI dưới 50%, theo thứ tự 26,4% bệnh nhân (92/349) và 37,8% bệnh nhân (132/349) đã đạt được đáp ứng PASI ở tuần thứ 12 và tuần thứ 24.

Nghiên cứu về bệnh vẩy nến III (REACH) đã so sánh hiệu quả và độ an toàn của adalimumab so với giả dược ở 72 bệnh nhân bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính từ trung bình đến nặng và bệnh vẩy nến ở bàn tay và/hoặc bàn chân. Các bệnh nhân đã được dùng một liều adalimumab khởi đầu 80 mg, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần (bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu) hoặc giả dược trong 16 tuần. Ở tuần thứ 16, một tỷ lệ bệnh nhân lớn hơn có ý nghĩa thống kê dùng adalimumab đã đạt được PGA là ‘rõ ràng’ hoặc ‘gần như rõ ràng’ đối với bàn tay và/hoặc bàn chân so với bệnh nhân dùng giả dược (theo thứ tự là 30,6% so với 4,3% [P = 0,014]).

Nghiên cứu về bệnh vẩy nến IV đã so sánh hiệu quả và độ an toàn của adalimumab so với giả dược ở 217 bệnh nhân người lớn bị bệnh vẩy nến móng từ trung bình đến nặng. Các bệnh nhân đã được dùng một liều adalimumab khởi đầu 80 mg, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần (bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu) hoặc giả dược trong 26 tuần, tiếp theo là điều trị adalimumab nhấn mở thêm 26 tuần nữa. Đánh giá bệnh vẩy nến móng bao gồm Chỉ số độ nặng của bệnh vẩy nến móng sửa đổi (Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Đánh giá chung của bác sĩ về bệnh vẩy nến móng tay (PGA-F) và Chỉ số độ nặng của bệnh vẩy nến móng (NAPSI) (xem Bảng 18).

Adalimumab đã cho thấy lợi ích điều trị ở bệnh nhân bị bệnh vẩy nến móng với mức độ liên quan đến da khác nhau ($BSA \geq 10\%$ (60% bệnh nhân) và $BSA < 10\%$ và $\geq 5\%$ (40% bệnh nhân)).

Bảng 18. Nghiên cứu về bệnh vẩy nến IV - Kết quả về hiệu quả lúc 16, 26 và 52 tuần

Tiêu chí	Tuần thứ 16 Đối chứng với giả dược		Tuần thứ 26 Đối chứng với giả dược		Tuần thứ 52 Nhấn mở
	Giả dược N = 108	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần N = 109	Giả dược N = 108	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần N = 109	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F cải thiện rõ ràng/tối thiểu và $\geq$ độ 2 (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Phần trăm thay đổi về tổng số điểm NAPSI về móng tay (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab so với giả dược

Bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đã cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở tuần thứ 26 so với giả dược về Chỉ số chất lượng cuộc sống trong bệnh về da (DLQI).

Viêm tuyến mồ hôi mủ

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược và một nghiên cứu mở rộng nhấn mở ở những bệnh nhân người lớn bị viêm tuyến mồ hôi mủ (HS) từ trung bình đến nặng không dung nạp, bị chống chỉ định

hoặc đáp ứng không đầy đủ với ít nhất là một thử nghiệm 3 tháng về điều trị kháng sinh toàn thân. Các bệnh nhân trong nghiên cứu về viêm tuyến mô hôi mủ I (HS-I) và viêm tuyến mô hôi mủ II (HS-II) bị bệnh Hurley Giai đoạn II hoặc III với ít nhất 3 áp xe hoặc các nốt viêm.

Nghiên cứu HS-I (PIONEER I) đã đánh giá 307 bệnh nhân có 2 giai đoạn điều trị. Trong giai đoạn A, các bệnh nhân được dùng giả dược hoặc adalimumab với liều khởi đầu 160 mg ở tuần 0, 80 mg ở tuần thứ 2 và 40 mg mỗi tuần bắt đầu ở tuần thứ 4 đến tuần thứ 11. Không được phép sử dụng kháng sinh đồng thời trong khi nghiên cứu. Sau 12 tuần điều trị, những bệnh nhân đã dùng adalimumab trong giai đoạn A được chọn ngẫu nhiên trở lại trong giai đoạn B vào 1 trong 3 nhóm điều trị (adalimumab 40 mg mỗi tuần, adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần, hoặc giả dược từ tuần thứ 12 đến tuần thứ 35). Những bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả dược trong giai đoạn A được phân bổ dùng adalimumab 40 mg mỗi tuần trong giai đoạn B.

Nghiên cứu HS-II (PIONEER II) đã đánh giá 326 bệnh nhân có 2 giai đoạn điều trị. Trong giai đoạn A, các bệnh nhân được dùng giả dược hoặc adalimumab với liều khởi đầu 160 mg ở tuần 0, 80 mg ở tuần thứ 2 và 40 mg mỗi tuần bắt đầu ở tuần thứ 4 đến tuần thứ 11. 19,3% bệnh nhân đã tiếp tục điều trị bằng kháng sinh đường uống ban đầu trong khi nghiên cứu. Sau 12 tuần điều trị, những bệnh nhân đã dùng adalimumab trong giai đoạn A được chọn ngẫu nhiên trở lại trong giai đoạn B vào 1 trong 3 nhóm điều trị (adalimumab 40 mg mỗi tuần, adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần, hoặc giả dược từ tuần thứ 12 đến tuần thứ 35). Những bệnh nhân đã được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả dược trong giai đoạn A được phân bổ dùng giả dược trong giai đoạn B.

Các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu HS-I và HS-II đã đủ điều kiện để tham gia vào nghiên cứu mở rộng nhãn mở trong đó adalimumab 40 mg được dùng mỗi tuần. Thời gian sử dụng thuốc trung bình ở tất cả các nhóm bệnh nhân dùng adalimumab là 762 ngày. Trong suốt cả 3 nghiên cứu, các bệnh nhân sử dụng thuốc rửa sát khuẩn tại chỗ hàng ngày.

Đáp ứng lâm sàng

Sự giảm các tổn thương viêm và phòng ngừa các áp xe nặng thêm và dẫn lưu lỗ rò đã được đánh giá, sử dụng đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mô hôi mủ (HiSCR; giảm ít nhất 50% về tổng số áp xe và số lượng nốt viêm cùng với không tăng số lượng áp xe và không tăng số lượng lỗ rò dẫn lưu so với ban đầu). Giảm đau ở da liên quan đến viêm tuyến mô hôi mủ đã được đánh giá, sử dụng thang điểm đánh giá bằng số ở những bệnh nhân tham gia nghiên cứu với điểm số ban đầu là 3 hoặc cao hơn trên thang điểm 11.

Ở tuần thứ 12, tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab so với giả dược đạt được đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mô hôi mủ cao hơn có ý nghĩa. Ở tuần thứ 12, tỷ lệ các bệnh nhân trong nghiên cứu HS-II đã giảm đau ở da có ý nghĩa lâm sàng cao hơn có ý nghĩa (xem Bảng 19). Các bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab đã giảm có ý nghĩa nguy cơ bùng

phát bệnh trong 12 tuần điều trị đầu tiên.

Bảng 19. Kết quả về hiệu quả lúc 12 tuần, các nghiên cứu về viêm tuyến mồ hôi mủ I và II

	Nghiên cứu về viêm tuyến mồ hôi mủ I		Nghiên cứu về viêm tuyến mồ hôi mủ II	
	Giả dược	Adalimumab 40 mg mỗi tuần	Giả dược	Adalimumab 40 mg mỗi tuần
Đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mồ hôi mủ (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Giảm $\geq 30\%$ về đau ở da ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

* $p < 0,05$,

*** $p < 0,001$, adalimumab so với giả dược

^a Ở tất cả bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên.

^b Ở tất cả bệnh nhân có đánh giá ban đầu về đau ở da liên quan đến viêm tuyến mồ hôi mủ ≥ 3 , dựa trên thang đánh giá bằng số từ 0–10; 0 = không đau ở da, 10 = đau ở da nặng như bạn có thể tưởng tượng ra.

Điều trị bằng adalimumab 40 mg mỗi tuần đã làm giảm có ý nghĩa nguy cơ nặng thêm các áp xe và lỗ rò dẫn lưu. Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược trong 12 tuần đầu tiên của các nghiên cứu HS-I và HS-II cao gấp khoảng 2 lần so với tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm dùng adalimumab về nặng thêm các áp xe (theo thứ tự là 23,0% so với 11,4%) và lỗ rò dẫn lưu (30,0% so với 13,9%).

Sự cải thiện lớn hơn ở tuần thứ 12 so với ban đầu so với giả dược đã được chứng minh về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe của da, khi được đo bằng Chỉ số chất lượng cuộc sống trong bệnh về da (DLQI; Nghiên cứu HS-I và HS-II), sự hài lòng chung của bệnh nhân với điều trị bằng thuốc khi được đo bằng Bảng câu hỏi về sự hài lòng trong điều trị - sử dụng thuốc (TSQM; Nghiên cứu HS-I và HS-II) và sức khỏe thể chất khi được đo bằng điểm số tóm tắt thành phần thể chất của SF-36 (Nghiên cứu HS-I).

Ở những bệnh nhân có ít nhất đáp ứng một phần với adalimumab 40 mg mỗi tuần ở tuần thứ 12, tỷ lệ đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mồ hôi mủ ở tuần thứ 36 cao hơn ở những bệnh nhân tiếp tục dùng adalimumab mỗi tuần so với những bệnh nhân được giảm tần suất dùng thuốc xuống 2 tuần một lần, hoặc ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị (xem Bảng 20).

Bảng 20. Tỷ lệ bệnh nhân^a đạt được đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mồ hôi mủ^b ở tuần thứ 24 và 36 sau tái phân bổ điều trị từ adalimumab mỗi tuần ở tuần thứ 12

	Giả dược (ngừng điều trị) N = 73	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần N = 70	Adalimumab 40 mg mỗi tuần N = 70
Tuần thứ 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Tuần thứ 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

^a Bệnh nhân có ít nhất đáp ứng một phần với adalimumab 40 mg mỗi tuần sau 12 tuần điều trị.

^b Bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn được xác định theo đề cương do mất đáp ứng hoặc không cải thiện được yêu cầu ngừng nghiên cứu và được xem là người không đáp ứng.

Ở những bệnh nhân ít nhất là người đáp ứng một phần ở tuần thứ 12 và được điều trị bằng adalimumab mỗi tuần liên tục, tỷ lệ đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mồ hôi mũ ở tuần thứ 48 là 68,3% và ở tuần thứ 96 là 65,1%. Điều trị lâu dài hơn bằng adalimumab 40 mg mỗi tuần trong 96 tuần đã xác định không có phát hiện mới về an toàn.

Ở những bệnh nhân đã ngừng điều trị bằng adalimumab ở tuần thứ 12 trong các nghiên cứu HS-I và HS-II, tỷ lệ đáp ứng lâm sàng về viêm tuyến mồ hôi mũ lúc 12 tuần sau khi dừng lại adalimumab 40 mg mỗi tuần đã trở về mức tương tự như đã được quan sát thấy trước khi ngừng điều trị (56,0%).

Bệnh Crohn

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá ở hơn 1500 bệnh nhân bị bệnh Crohn thể hoạt động từ trung bình đến nặng (Chỉ số hoạt động của bệnh Crohn (Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ≥ 220 và ≤ 450) trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược. Liệu ổn định đồng thời của aminosalicylate, corticosteroid và/hoặc thuốc điều hòa miễn dịch được cho phép và 80% bệnh nhân tiếp tục được dùng ít nhất một trong những thuốc này.

Điều trị cảm ứng thuyên giảm trên lâm sàng (được định nghĩa là CDAI < 150) đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu, nghiên cứu về bệnh Crohn I (CLASSIC I) và nghiên cứu về bệnh Crohn II (GAIN). Trong nghiên cứu về bệnh Crohn I, 299 bệnh nhân chưa từng dùng thuốc đối kháng TNF được chọn ngẫu nhiên vào 1 trong 4 nhóm điều trị; giả dược ở tuần 0 và tuần thứ 2, adalimumab 160 mg ở tuần 0 và 80 mg ở tuần thứ 2, 80 mg ở tuần 0 và 40 mg ở tuần thứ 2, 40 mg ở tuần 0 và 20 mg ở tuần thứ 2. Trong nghiên cứu về bệnh Crohn II, 325 bệnh nhân đã bị mất đáp ứng hoặc không dung nạp với infliximab đã được chọn ngẫu nhiên để dùng adalimumab 160 mg ở tuần 0 và 80 mg ở tuần thứ 2 hoặc giả dược ở tuần 0 và tuần thứ 2. Những người không đáp ứng ban đầu đã bị loại khỏi các nghiên cứu và do đó những bệnh nhân

này đã không được đánh giá thêm.

Sự duy trì thuyên giảm trên lâm sàng đã được đánh giá trong nghiên cứu về bệnh Crohn III (CHARM). Trong nghiên cứu về bệnh Crohn III, 854 bệnh nhân đã được điều trị nhẵn mở 80 mg ở tuần 0 và 40 mg ở tuần thứ 2. Ở tuần thứ 4, các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng 40 mg, 2 tuần một lần, 40 mg mỗi tuần, hoặc giả được với tổng thời gian nghiên cứu là 56 tuần. Những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng (giảm CDAI ≥ 70) ở tuần thứ 4 được phân tầng và phân tích riêng biệt với những người không đáp ứng lâm sàng ở tuần thứ 4. Giảm dần corticosteroid được cho phép sau tuần thứ 8.

Cảm ứng thuyên giảm và tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu về bệnh Crohn I và nghiên cứu về bệnh Crohn II được trình bày trong Bảng 21.

Bảng 21. Cảm ứng thuyên giảm trên lâm sàng và đáp ứng lâm sàng (phần trăm bệnh nhân)

	Nghiên cứu về bệnh Crohn I: bệnh nhân chưa từng điều trị bằng infliximab			Nghiên cứu về bệnh Crohn II: bệnh nhân đã từng điều trị bằng infliximab	
	Giả được N = 74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Giả được N = 166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Tuần thứ 4					
Thuyên giảm trên lâm sàng	12%	24%	36%*	7%	21%*
Đáp ứng lâm sàng (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Tất cả giá trị p được so sánh cặp đôi về tỷ lệ đối với adalimumab so với giả được

* $p < 0,001$

** $p < 0,01$

Tỷ lệ thuyên giảm tương tự đã được quan sát thấy đối với phác đồ tấn công 160/80 mg và 80/40 mg vào tuần thứ 8 và các biến cố bất lợi thường được ghi nhận thường xuyên hơn ở nhóm dùng 160/80 mg.

Trong nghiên cứu về bệnh Crohn III, ở tuần thứ 4, 58% bệnh nhân (499/854) đã có đáp ứng lâm sàng và đã được đánh giá trong phân tích ban đầu. Trong số những bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng ở tuần thứ 4, 48% trước đây đã dùng thuốc đối kháng TNF khác. Sự duy trì tỷ lệ

thuyên giảm và đáp ứng được trình bày trong Bảng 22.

Kết quả thuyên giảm trên lâm sàng vẫn tương đối ổn định bất kể sử dụng thuốc đối kháng TNF trước đây. Nhập viện và phẫu thuật liên quan đến bệnh đã giảm có ý nghĩa thống kê với adalimumab so với giả dược ở tuần thứ 56.

Bảng 22. Duy trì sự thuyên giảm trên lâm sàng và đáp ứng lâm sàng (phần trăm bệnh nhân)

	Giả dược	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần	Adalimumab 40 mg mỗi tuần
Tuần thứ 26	N = 170	N = 172	N = 157
Thuyên giảm trên lâm sàng	17%	40%*	47%*
Đáp ứng lâm sàng (CR-100)	27%	52%*	52%*
Bệnh nhân thuyên giảm không dùng steroid trong ≥ 90 ngày ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Tuần thứ 56	N = 170	N = 172	N = 157
Thuyên giảm trên lâm sàng	12%	36%*	41%*
Đáp ứng lâm sàng (CR-100)	17%	41%*	48%*
Bệnh nhân thuyên giảm không dùng steroid trong ≥ 90 ngày ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ đối với so sánh cặp đôi về tỷ lệ của adalimumab so với giả dược

** $p < 0,02$ đối với so sánh cặp đôi về tỷ lệ của adalimumab so với giả dược

^a Trong số những người dùng corticosteroid lúc ban đầu

Trong số những bệnh nhân không đáp ứng ở tuần thứ 4, 43% bệnh nhân điều trị duy trì bằng adalimumab đã đáp ứng vào tuần thứ 12 so với 30% bệnh nhân điều trị duy trì bằng giả dược. Những kết quả này cho thấy một số bệnh nhân không đáp ứng vào tuần thứ 4 có lợi từ việc tiếp tục điều trị duy trì cho đến tuần thứ 12. Điều trị tiếp tục sau 12 tuần không dẫn đến đáp ứng nhiều hơn có ý nghĩa (xem phần Cách dùng, liều dùng).

117/276 bệnh nhân từ nghiên cứu về bệnh Crohn I và 272/777 bệnh nhân từ nghiên cứu II và III đã được theo dõi ít nhất 3 năm điều trị bằng adalimumab nhãn mở. 88 và 189 bệnh nhân, tương ứng, tiếp tục có sự thuyên giảm trên lâm sàng. Đáp ứng lâm sàng (CR-100) đã được duy trì theo thứ tự ở 102 và 233 bệnh nhân.

Chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu về bệnh Crohn I và nghiên cứu về bệnh Crohn II, sự cải thiện có ý nghĩa

thống kê về tổng điểm số theo bảng câu hỏi chuyên biệt dành cho bệnh viêm ruột (IBDQ) đã đạt được vào tuần thứ 4 ở những bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng adalimumab 80/40 mg và 160/80 mg so với giả dược và đã được quan sát thấy ở tuần thứ 26 và 56 trong nghiên cứu về bệnh Crohn III cũng như ở các nhóm điều trị bằng adalimumab so với nhóm dùng giả dược.

Viêm loét đại tràng

Độ an toàn và hiệu quả của nhiều liều adalimumab đã được đánh giá ở những bệnh nhân người lớn bị viêm loét đại tràng thể hoạt động từ trung bình đến nặng (điểm số Mayo từ 6-12 với điểm phụ nội soi từ 2-3) trong các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược.

Trong nghiên cứu về viêm loét đại tràng I (UC-I), 390 bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc đối kháng TNF đã được chọn ngẫu nhiên để dùng giả dược ở tuần 0 và tuần thứ 2, adalimumab 160 mg ở tuần 0, tiếp theo là 80 mg ở tuần thứ 2, hoặc adalimumab 80 mg ở tuần 0, tiếp theo là 40 mg ở tuần thứ 2. Sau tuần thứ 2, những bệnh nhân ở cả hai nhóm dùng adalimumab được dùng 40 mg, 2 tuần một lần. Sự thuyên giảm trên lâm sàng (được định nghĩa là điểm số Mayo ≤ 2 và không có điểm phụ > 1) đã được đánh giá ở tuần thứ 8.

Trong nghiên cứu về viêm loét đại tràng II (UC-II), 248 bệnh nhân đã được điều trị bằng adalimumab 160 mg ở tuần 0, 80 mg ở tuần thứ 2 và 40 mg, 2 tuần một lần sau đó, và 246 bệnh nhân được dùng giả dược. Kết quả lâm sàng được đánh giá đối với cảm ứng thuyên giảm ở tuần thứ 8 và duy trì thuyên giảm ở tuần thứ 52.

Các bệnh nhân được điều trị tấn công bằng adalimumab 160/80 mg đã đạt được sự thuyên giảm trên lâm sàng so với giả dược ở tuần thứ 8 về tỷ lệ phần trăm lớn hơn có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu UC-I (theo thứ tự là 18% so với 9%, $p = 0,031$) và nghiên cứu UC-II (theo thứ tự là 17% so với 9%, $p = 0,019$). Trong nghiên cứu UC-II, trong số những người được điều trị bằng adalimumab đã thuyên giảm ở tuần thứ 8, 21/41 bệnh nhân (51%) đã thuyên giảm ở tuần thứ 52.

Kết quả từ nhóm nghiên cứu UC-II tổng thể được thể hiện trong Bảng 23.

Bảng 23. Đáp ứng, thuyên giảm và chữa lành niêm mạc trong nghiên cứu UC-II (phần trăm bệnh nhân)

	Giả dược	Adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần
Tuần thứ 52	N = 246	N = 248
Đáp ứng lâm sàng	18%	30%*
Thuyên giảm trên lâm sàng	9%	17%*
Chữa lành niêm mạc	15%	25%*

Thuyên giảm không dùng steroid trong ≥ 90 ngày ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
Tuần thứ 8 và 52		
Đáp ứng kéo dài	12%	24%**
Thuyên giảm kéo dài	4%	8%*
Chữa lành niêm mạc kéo dài	11%	19%*

Thuyên giảm trên lâm sàng là điểm số Mayo ≤ 2 và không có điểm phụ > 1 ;

Đáp ứng lâm sàng là giảm so với ban đầu về điểm số Mayo ≥ 3 điểm và $\geq 30\%$ cộng với giảm điểm phụ về chảy máu trực tràng [RBS] ≥ 1 hoặc RBS tuyệt đối bằng 0 hoặc 1;

* $p < 0,05$ đối với so sánh cặp đôi về tỷ lệ của adalimumab so với giả dược

** $p < 0,001$ đối với so sánh cặp đôi về tỷ lệ của adalimumab so với giả dược

^a Trong số những người dùng corticosteroid lúc ban đầu

Trong số những bệnh nhân có đáp ứng ở tuần thứ 8, 47% đã đáp ứng, 29% đã thuyên giảm, 41% được chữa lành niêm mạc và 20% thuyên giảm không có steroid trong ≥ 90 ngày ở tuần thứ 52.

Khoảng 40% bệnh nhân trong nghiên cứu UC-II đã thất bại trong điều trị trước đó bằng infliximab là thuốc kháng TNF. Hiệu quả của adalimumab ở những bệnh nhân này giảm so với ở những bệnh nhân chưa từng điều trị bằng thuốc kháng TNF. Ở những bệnh nhân đã thất bại với điều trị bằng thuốc kháng TNF trước đó, sự thuyên giảm ở tuần thứ 52 đã đạt được 3% khi dùng giả dược và 10% khi dùng adalimumab.

Những bệnh nhân từ các nghiên cứu UC-I và UC-II có lựa chọn chuyển sang nghiên cứu mở rộng nhân mở dài hạn (UC III). Sau 3 năm điều trị bằng adalimumab, 75% bệnh nhân (301/402) tiếp tục có thuyên giảm trên lâm sàng theo điểm số Mayo một phần.

Tỷ lệ nhập viện

Trong 52 tuần của các nghiên cứu UC-I và UC-II, tỷ lệ thấp hơn về nhập viện do mọi nguyên nhân và nhập viện liên quan đến viêm loét đại tràng đã được quan sát thấy đối với nhóm được điều trị bằng adalimumab so với nhóm dùng giả dược. Số trường hợp nhập viện do mọi nguyên nhân ở nhóm điều trị bằng adalimumab là 0,18/bệnh nhân-năm so với 0,26/bệnh nhân-năm ở nhóm dùng giả dược và các số liệu tương ứng về nhập viện liên quan đến viêm loét đại tràng là 0,12/bệnh nhân-năm so với 0,22/bệnh nhân-năm.

Chất lượng cuộc sống

Trong nghiên cứu UC-II, điều trị bằng adalimumab đã dẫn đến cải thiện về điểm số bảng câu hỏi chuyên biệt dành cho bệnh viêm ruột (IBDQ).

Viêm màng bồ đào

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá ở những bệnh nhân người lớn bị viêm màng bồ đào trung gian, viêm màng bồ đào sau và viêm màng bồ đào lan tỏa không do nhiễm khuẩn, ngoại trừ những bệnh nhân bị viêm màng bồ đào trước riêng lẻ, trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược (UV I và II). Những bệnh nhân được dùng giả dược hoặc adalimumab với liều khởi đầu 80 mg, tiếp theo là 40 mg, 2 tuần một lần bắt đầu lúc 1 tuần sau liều khởi đầu. Liều ổn định đồng thời của thuốc ức chế miễn dịch không sinh học được cho phép.

Nghiên cứu về viêm màng bồ đào I (UV I) đã đánh giá 217 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào thể hoạt động mặc dù điều trị bằng corticosteroid (prednisone đường uống ở liều 10-60 mg/ngày). Tất cả các bệnh nhân đã được dùng một liều prednisone chuẩn 60 mg/ngày trong 2 tuần lúc bắt đầu đưa vào nghiên cứu, tiếp theo là một lịch trình giảm liều bắt buộc cùng với ngừng hoàn toàn việc điều trị bằng corticosteroid vào tuần thứ 15.

Nghiên cứu về viêm màng bồ đào II (UV II) đã đánh giá 226 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào thể không hoạt động cần phải điều trị bằng corticosteroid dài hạn (prednisone đường uống 10-35 mg/ngày) lúc ban đầu để kiểm soát bệnh của họ. Sau đó các bệnh nhân trải qua lịch trình giảm liều bắt buộc, và ngừng hoàn toàn điều trị bằng corticosteroid vào tuần thứ 19.

Tiêu chí đánh giá chính về hiệu quả trong cả hai nghiên cứu là ‘thời gian đến khi thất bại điều trị’. Thất bại điều trị được xác định bởi kết quả đa thành phần dựa trên tổn thương viêm hắc võng mạc và/hoặc viêm mạch máu võng mạc, cấp độ tế bào tiền phòng (AC), cấp độ đục dịch kính (VH) và thị lực tốt nhất có kính (BCVA).

Những bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu UV I và UV II đủ điều kiện tham gia vào một nghiên cứu mở rộng dài hạn không đối chứng với thời gian dự kiến ban đầu là 78 tuần. Các bệnh nhân được phép tiếp tục dùng thuốc nghiên cứu sau tuần thứ 78 cho đến khi họ được tiếp cận với adalimumab.

Đáp ứng lâm sàng

Kết quả từ cả hai nghiên cứu đã cho thấy sự giảm có ý nghĩa thống kê về nguy cơ thất bại điều trị ở những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab so với bệnh nhân dùng giả dược (xem Bảng 24). Cả hai nghiên cứu đều cho thấy tác dụng sớm và kéo dài của adalimumab đối với tỷ lệ thất bại điều trị so với giả dược (xem Hình 2).

Bảng 24. Thời gian đến khi thất bại điều trị trong các nghiên cứu UV I và UV II

Phân tích điều trị	N	Thất bại N (%)	Thời gian trung vị đến khi thất bại (tháng)	Tỷ số nguy cơ (HR) ^a	Khoảng tin cậy 95% về tỷ số nguy cơ ^a	Giá trị p ^b
--------------------	---	-------------------	---	---------------------------------------	---	------------------------

Thời gian đến khi thất bại điều trị vào lúc hoặc sau tuần thứ 6 trong nghiên cứu UV I

Phân tích ban đầu (nhóm bệnh nhân theo ý định điều trị - ITT)

Giả dược	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001

Thời gian đến khi thất bại điều trị vào lúc hoặc sau tuần thứ 2 trong nghiên cứu UV II

Phân tích ban đầu (nhóm bệnh nhân theo ý định điều trị - ITT)

Giả dược	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

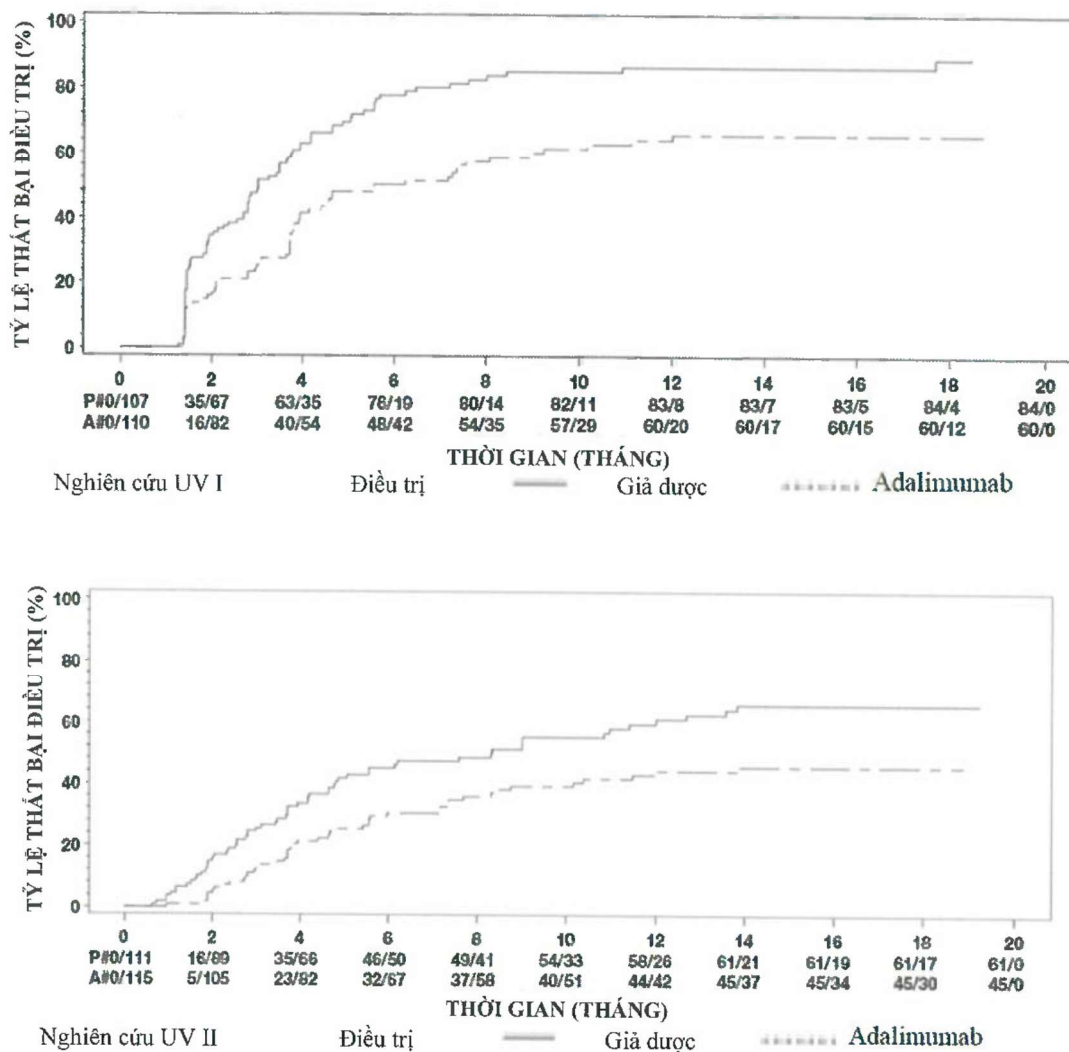
Lưu ý: Thất bại điều trị vào lúc hoặc sau tuần thứ 6 (nghiên cứu UV I), hoặc vào lúc hoặc sau tuần thứ 2 (nghiên cứu UV II), được tính là biến cố. Bỏ cuộc vì lý do khác ngoài thất bại điều trị đã được kiểm duyệt tại thời điểm bỏ cuộc.

^a Tỷ số nguy cơ (HR) của adalimumab so với giả dược từ mô hình hồi quy nguy cơ tỷ lệ với điều trị là hệ số.

^b giá trị p 2 phía từ kiểm định log rank.

^c NE = không ước tính được (not estimable). Ít hơn một nửa số đối tượng có nguy cơ đã có một biến cố.

Hình 2: Đường cong Kaplan-Meier tóm tắt thời gian đến khi thất bại điều trị vào lúc hoặc sau tuần thứ 6 (nghiên cứu UV I) hoặc tuần thứ 2 (nghiên cứu UV II)



Lưu ý: P# = Giả được (Số biến cố/Số bệnh nhân có nguy cơ); A# = Adalimumab (Số biến cố/Số bệnh nhân có nguy cơ).

Trong nghiên cứu UV I, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ủng hộ adalimumab so với giả được đã được quan sát thấy đối với từng thành phần của thất bại điều trị. Trong nghiên cứu UV II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đã được quan sát chỉ đối với thị lực, nhưng các thành phần khác về số lượng ủng hộ adalimumab.

Trong số 424 đối tượng được thu nhận vào nghiên cứu mở rộng dài hạn không đối chứng UV I và UV II, 60 đối tượng được xem là không đủ điều kiện (ví dụ do sai lệch hoặc do biến chứng thứ phát của bệnh võng mạc do đái tháo đường, do phẫu thuật đục thủy tinh thể hoặc cắt dịch kính) và bị loại khỏi phân tích ban đầu về hiệu quả. Trong số 364 bệnh nhân còn lại, 269 bệnh

nhân có thể đánh giá (74%) đã đạt được 78 tuần điều trị bằng adalimumab nhãn mở. Dựa trên cách tiếp cận dữ liệu quan sát được, 216 (80,3%) ở trạng thái yên lặng (không có tổn thương viêm hoạt động, cấp độ tế bào tiền phòng $\leq 0,5+$, cấp độ đục dịch kính $\leq 0,5+$) với liều steroid đồng thời $\leq 7,5$ mg/ngày và 178 (66,2%) ở trạng thái yên lặng không dùng steroid. Thị lực tốt nhất có kính (BCVA) đã được cải thiện hoặc duy trì (giảm < 5 chữ) ở 88,6% tại mắt ở tuần thứ 78. Dữ liệu sau tuần thứ 78 nhìn chung phù hợp với những kết quả này nhưng số lượng đối tượng được đưa vào nghiên cứu đã giảm sau thời gian này. Nhìn chung, trong số những bệnh nhân đã ngừng nghiên cứu, 18% đã ngừng nghiên cứu do biến cố bất lợi và 8% do đáp ứng không đầy đủ với điều trị bằng adalimumab.

Chất lượng cuộc sống

Các kết quả do bệnh nhân báo cáo về chức năng liên quan đến thị lực đã được đo ở cả hai nghiên cứu lâm sàng, sử dụng Bảng câu hỏi chức năng thị giác 25 mục của Viện mắt quốc gia Mỹ (The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire - NEI VFQ-25). Adalimumab được ủng hộ về mặt số lượng đối với phần lớn các điểm phụ với sự khác biệt trung bình có ý nghĩa thống kê về thị lực chung, đau mắt, nhìn gần, sức khỏe tinh thần và tổng điểm trong nghiên cứu UV I và về thị lực chung và sức khỏe tinh thần trong nghiên cứu UV II. Các tác dụng liên quan đến thị lực không ủng hộ adalimumab về nhìn màu trong nghiên cứu UV I và về nhìn màu, nhìn ngoại biên và nhìn gần trong nghiên cứu UV II.

Tính sinh miễn dịch

Kháng thể kháng adalimumab có thể phát triển trong khi điều trị bằng adalimumab.

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

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA)

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp (pJIA)

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong 2 nghiên cứu (viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp (pJIA) I và II) ở trẻ em bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp hoạt động hoặc diễn tiến ở đa khớp là những trẻ có nhiều dạng khởi phát viêm khớp tự phát thiếu niên (viêm đa khớp và viêm ít khớp mở rộng, âm tính hoặc dương tính với yếu tố dạng thấp thường gặp nhất).

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp I (pJIA I)

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song ở 171 trẻ em (4-17 tuổi) bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp. Trong giai đoạn khởi đầu nhãn mở (OL LI), các bệnh nhân được phân tầng thành

2 nhóm, được điều trị bằng MTX (methotrexate) hoặc không được điều trị bằng MTX. Những bệnh nhân ở tầng không được điều trị bằng MTX chưa từng điều trị bằng MTX hoặc đã từng bị ngừng điều trị bằng MTX ít nhất 2 tuần trước khi dùng thuốc nghiên cứu. Các bệnh nhân vẫn duy trì liều ổn định của thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và hoặc prednisone ($\leq 0,2$ mg/kg/ngày hoặc tối đa 10 mg/ngày). Trong giai đoạn khởi đầu nhãn mở, tất cả bệnh nhân được dùng adalimumab 24 mg/m² cho đến tối đa 40 mg, 2 tuần một lần trong 16 tuần. Sự phân bố bệnh nhân theo tuổi và liều tối thiểu, liều trung vị và liều tối đa được dùng trong giai đoạn khởi đầu nhãn mở được trình bày trong Bảng 25.

Bảng 25. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và liều adalimumab được dùng trong giai đoạn khởi đầu nhãn mở

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

Các bệnh nhân cho thấy đáp ứng ACR 30 ở trẻ em vào tuần thứ 16 đủ điều kiện được chọn ngẫu nhiên vào giai đoạn mù đôi (DB) và được dùng adalimumab 24 mg/m² lên đến tối đa 40 mg hoặc giả được 2 tuần một lần thêm 32 tuần nữa hoặc cho đến khi bùng phát bệnh. Tiêu chuẩn bùng phát bệnh được định nghĩa là xấu đi $\geq 30\%$ so với lúc ban đầu ở ≥ 3 trong 6 tiêu chuẩn chính ACR ở trẻ em, ≥ 2 khớp hoạt động và cải thiện $> 30\%$ không quá 1 trong 6 tiêu chuẩn. Sau 32 tuần hoặc khi bùng phát bệnh, các bệnh nhân đủ điều kiện tham gia vào giai đoạn mở rộng nhãn mở.

Bảng 26. Đáp ứng ACR 30 ở trẻ em trong nghiên cứu về viêm khớp tự phát thiếu niên

Tầng	MTX		Không có MTX	
Giai đoạn				
Giai đoạn khởi đầu nhãn mở (OL-LI) 16 tuần				
Đáp ứng ACR 30 ở trẻ em (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Kết quả về hiệu quả				
Mù đôi 32 tuần	Adalimumab/ MTX (N =38)	Giả dược/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Giả dược (N = 28)

Các đợt bùng phát bệnh vào cuối 32 tuần ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Thời gian trung vị đến khi bùng phát bệnh	> 32 tuần	20 tuần	> 32 tuần	14 tuần

^a Đáp ứng ACR 30/50/70 ở trẻ em vào tuần thứ 48 lớn hơn có ý nghĩa so với ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Trong số những người đáp ứng ở tuần thứ 16 (n=144), đáp ứng ACR 30/50/70 ở trẻ em được duy trì đến 6 năm trong giai đoạn mở rộng nhãn mở (OLE) ở những bệnh nhân dùng adalimumab trong suốt nghiên cứu. Ở tất cả 19 đối tượng, trong đó 11 đối tượng trong nhóm tuổi ban đầu từ 4-12 tuổi và 8 đối tượng trong nhóm tuổi ban đầu từ 13-17 tuổi đã được điều trị 6 năm hoặc lâu hơn.

Đáp ứng tổng thể nhìn chung tốt hơn và ít bệnh nhân phát triển kháng thể hơn khi được điều trị bằng sự phối hợp adalimumab và MTX so với adalimumab đơn độc. Xem xét các kết quả này, Hyrimoz được khuyến cáo sử dụng phối hợp với MTX và dùng dưới dạng đơn trị liệu ở những bệnh nhân không thích hợp với việc sử dụng MTX (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp II (pJIA II)

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm ở 32 trẻ em (từ 2 đến nhỏ hơn 4 tuổi hoặc 4 tuổi trở lên, cân nặng < 15 kg) bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp hoạt động từ trung bình đến nặng. Các bệnh nhân đã được dùng adalimumab 24 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA) lên đến tối đa 20 mg, 2 tuần một lần dưới dạng liều đơn bằng cách tiêm dưới da trong ít nhất 24 tuần. Trong quá trình nghiên cứu, hầu hết các đối tượng sử dụng MTX đồng thời, với báo cáo ít hơn về việc sử dụng corticosteroid hoặc thuốc chống viêm không steroid.

Ở tuần thứ 12 và tuần thứ 24, đáp ứng ACR30 ở trẻ em theo thứ tự là 93,5% và 90,0%, sử dụng phương pháp tiếp cận dữ liệu được quan sát. Tỷ lệ các đối tượng có đáp ứng ACR 50/70/90 ở trẻ em vào tuần thứ 12 và tuần thứ 24 theo thứ tự là 90,3%/61,3%/38,7% và 83,3%/73,3%/36,7%. Trong số những người đáp ứng (ACR 30 ở trẻ em) ở tuần thứ 24 (n = 27 trong số 30 bệnh nhân), đáp ứng ACR 30 ở trẻ em được duy trì đến 60 tuần trong giai đoạn mở rộng nhãn mở ở những bệnh nhân sử dụng adalimumab trong khoảng thời gian này. Nhìn chung, 20 đối tượng đã được điều trị trong 60 tuần hoặc lâu hơn.

Viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi ở 46 bệnh nhân trẻ em (từ 6-17 tuổi) bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân mức độ trung bình. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng adalimumab 24 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể (BSA) lên đến tối đa 40 mg hoặc giả được 2 tuần một lần trong 12 tuần. Giai đoạn mù đôi được tiếp theo bằng giai đoạn nhãn mở (OL) trong đó các bệnh nhân được dùng adalimumab 24 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể lên đến tối đa 40 mg, 2 tuần một lần tiêm dưới da lên đến thêm 192 tuần nữa. Tiêu chí đánh giá chính là phần trăm thay đổi từ lúc ban đầu đến tuần thứ 12 về số khớp hoạt động trong viêm khớp (sung không phải do biến dạng hoặc khớp bị mất di động cộng với đau và/hoặc nhạy cảm đau), đạt được với phần trăm giảm trung bình là -62,6% (phần trăm thay đổi trung vị là -88,9%) ở những bệnh nhân trong nhóm dùng adalimumab so với -11,6% (phần trăm thay đổi trung vị -50,0%) ở những bệnh nhân trong nhóm dùng giả được.

Sự cải thiện số khớp hoạt động trong viêm khớp được duy trì trong suốt giai đoạn nhãn mở cho đến tuần thứ 156 đối với 26 trong số 31 bệnh nhân (84%) ở nhóm dùng adalimumab vẫn được duy trì trong nghiên cứu. Mặc dù không có ý nghĩa thống kê, phần lớn bệnh nhân đã cho thấy sự cải thiện lâm sàng theo các tiêu chí phụ như số vị trí viêm điểm bám gân, số khớp nhạy cảm đau (TJC), số khớp bị sưng (SJC), đáp ứng ACR 50 ở trẻ em và đáp ứng ACR 70 ở trẻ em.

Bệnh vảy nến thể mảng ở trẻ em

Hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng ở 114 bệnh nhân trẻ em từ 4 tuổi trở lên bị bệnh vảy nến thể mảng mạn tính nặng (như được xác định theo Đánh giá chung của bác sĩ (PGA) ≥ 4 hoặc liên quan $> 20\%$ diện tích bề mặt da (BSA) hoặc liên quan $> 10\%$ BSA với các tổn thương rất dày hoặc Chỉ số diện tích và độ nặng của bệnh vảy nến (PASI) ≥ 20 hoặc ≥ 10 với sự liên quan đến mặt, bộ phận sinh dục hoặc bàn tay/bàn chân có ý nghĩa lâm sàng), được kiểm soát không đầy đủ bằng liệu pháp tại chỗ, liệu pháp ánh sáng hoặc liệu pháp quang học.

Các bệnh nhân được dùng adalimumab 0,8 mg/kg 2 tuần một lần (lên đến 40 mg), 0,4 mg/kg 2 tuần một lần (lên đến 20 mg), hoặc methotrexate 0,1–0,4 mg/kg mỗi tuần (lên đến 25 mg). Ở tuần thứ 16, nhiều bệnh nhân hơn được chọn ngẫu nhiên dùng adalimumab 0,8 mg/kg đã có đáp ứng tích cực về hiệu quả (ví dụ PASI 75) so với những người được chọn ngẫu nhiên dùng 0,4 mg/kg 2 tuần một lần hoặc MTX.

Bảng 27. Bệnh vảy nến thể mảng ở trẻ em - Kết quả về hiệu quả lúc 16 tuần

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg 2 tuần một lần N = 38
--	----------------------------	--

PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: rõ ràng/tối thiểu ^c	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = methotrexate

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg so với MTX

^c p = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg so với MTX

Những bệnh nhân đạt được PASI 75 và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu đã được ngừng điều trị lên đến 36 tuần và được theo dõi vì mất kiểm soát bệnh (tức là PGA xấu đi ít nhất 2 cấp độ). Sau đó, bệnh nhân được điều trị lại bằng adalimumab 0,8 mg/kg 2 tuần một lần thêm 16 tuần nữa và tỷ lệ đáp ứng đã được quan sát thấy trong khi điều trị lại tương tự như giai đoạn mù đôi trước đó: đáp ứng PASI 75 là 78,9% (15 trong số 19 đối tượng) và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu là 52,6% (10 trong số 19 đối tượng).

Trong giai đoạn nhăm mớ của nghiên cứu, đáp ứng PASI 75 và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu được duy trì lên đến 52 tuần mà không có phát hiện mới về an toàn.

Viêm tuyến mồ hôi mủ ở thanh thiếu niên

Không có thử nghiệm lâm sàng với adalimumab ở bệnh nhân thanh thiếu niên bị viêm tuyến mồ hôi mủ. Hiệu quả của adalimumab trong điều trị bệnh nhân thanh thiếu niên bị viêm tuyến mồ hôi mủ được dự đoán dựa trên hiệu quả đã được chứng minh và mối quan hệ nồng độ-đáp ứng ở bệnh nhân người lớn bị viêm tuyến mồ hôi mủ và khả năng liên quan diễn biến bệnh, sinh lý bệnh và tác dụng của thuốc về cơ bản là tương tự như với người lớn ở cùng mức nồng độ. Độ an toàn của liệu adalimumab được khuyến cáo ở nhóm bệnh nhân thanh thiếu niên dựa trên hồ sơ về an toàn đối với chỉ định chéo của adalimumab ở cả người lớn và bệnh nhân trẻ em ở liều tương tự hoặc thường xuyên hơn (xem phần Đặc tính dược lực học).

Bệnh Crohn ở trẻ em

Adalimumab đã được đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi được thiết kế để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của điều trị tấn công và duy trì với liều phụ thuộc vào cân nặng cơ thể (< 40 kg hoặc ≥ 40 kg) ở 192 đối tượng trẻ em từ 6-17 tuổi (tính toàn bộ) bị bệnh Crohn (CD) từ trung bình đến nặng được định nghĩa là Chỉ số hoạt động của bệnh Crohn ở trẻ em (PCDAI) > 30. Các đối tượng đã thất bại điều trị thông thường (bao gồm corticosteroid và/hoặc thuốc điều hòa miễn dịch) đối với bệnh Crohn. Các đối tượng cũng có thể bị mất đáp ứng trước đó hoặc không dung nạp với infliximab.

Tất cả các đối tượng được điều trị tấn công nhăm mớ với liều dựa trên cân nặng cơ thể ban đầu của họ: 160 mg ở tuần 0 và 80 mg ở tuần thứ 2 đối với các đối tượng ≥ 40 kg, và 80 mg và 40 mg, tương ứng, đối với các đối tượng < 40 kg.

Ở tuần thứ 4, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên 1:1 dựa trên cân nặng cơ thể của họ tại thời

điểm dùng phác đồ điều trị duy trì liều thấp hoặc liều tiêu chuẩn như được trình bày trong Bảng 28.

Bảng 28. Phác đồ điều trị duy trì

Cân nặng của bệnh nhân	Liều thấp	Liều chuẩn
< 40 kg	10 mg, 2 tuần một lần	20 mg, 2 tuần một lần
≥ 40 kg	20 mg, 2 tuần một lần	40 mg, 2 tuần một lần

Kết quả về hiệu quả

Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu là thuyên giảm trên lâm sàng ở tuần thứ 26, được định nghĩa là điểm số PCDAI ≤ 10.

Thuyên giảm trên lâm sàng và đáp ứng lâm sàng (được định nghĩa là giảm điểm số PCDAI ít nhất 15 điểm so với ban đầu) được trình bày trong Bảng 29. Tỷ lệ ngừng điều trị bằng corticosteroid hoặc thuốc điều hòa miễn dịch được trình bày trong Bảng 30.

Bảng 29. Thuyên giảm trên lâm sàng và đáp ứng lâm sàng theo thang điểm PCDAI trong nghiên cứu về bệnh Crohn ở trẻ em

	Liều chuẩn 40/20 mg, 2 tuần một lần N = 93	Liều thấp 20/10 mg, 2 tuần một lần N = 95	Giá trị p*
Tuần thứ 26			
Thuyên giảm trên lâm sàng	38,7%	28,4%	0,075
Đáp ứng lâm sàng	59,1%	48,4%	0,073
Tuần thứ 52			
Thuyên giảm trên lâm sàng	33,3%	23,2%	0,100
Đáp ứng lâm sàng	41,9%	28,4%	0,038

* Giá trị p đối với so sánh liều chuẩn so với liều thấp.

Bảng 30. Ngừng điều trị bằng corticosteroid hoặc thuốc điều hòa miễn dịch và thuyên giảm về lỗ rò trong nghiên cứu về bệnh Crohn ở trẻ em

	Liều chuẩn 40/20 mg, 2 tuần một lần	Liều thấp 20/10 mg, 2 tuần một lần	Giá trị p ¹
Ngừng điều trị bằng corticosteroid	N = 33	N = 38	

Tuần thứ 26	84,8%	65,8%	0,066
Tuần thứ 52	69,7%	60,5%	0,420
Ngừng điều trị bằng thuốc điều chỉnh miễn dịch²	N = 60	N = 57	
Tuần thứ 52	30,0%	29,8%	0,983
Thuyên giảm về lỗ rò³	N = 15	N = 21	
Tuần thứ 26	46,7%	38,1%	0,608
Tuần thứ 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ Giá trị p đối với so sánh liều chuẩn so với liều thấp

² Điều trị ức chế miễn dịch chỉ có thể được ngừng vào lúc hoặc sau tuần thứ 26 theo quyết định của nhà nghiên cứu nếu đối tượng đáp ứng các tiêu chuẩn về đáp ứng lâm sàng

³ Được định nghĩa là sự đóng tất cả các lỗ rò đang chảy ra lúc ban đầu trong ít nhất 2 lần thăm khám liên tiếp sau lúc ban đầu

Sự tăng có ý nghĩa thống kê (sự cải thiện) từ lúc ban đầu đến tuần thứ 26 và 52 về Chỉ số khối cơ thể và tốc độ chiều cao đã được quan sát thấy đối với cả hai nhóm điều trị.

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

100 bệnh nhân (n = 100) từ nghiên cứu về bệnh Crohn ở trẻ em được tiếp tục điều trị trong một nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn. Sau 5 năm điều trị bằng adalimumab, 74,0% (37/50) trong số 50 bệnh nhân vẫn còn trong nghiên cứu tiếp tục có sự thuyên giảm trên lâm sàng và 92,0% bệnh nhân (46/50) tiếp tục có đáp ứng lâm sàng theo PCDAI.

Viêm loét đại tràng ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi ở 93 bệnh nhân trẻ em từ 5-17 tuổi bị viêm loét đại tràng từ trung bình đến nặng (điểm số Mayo từ 6-12 với điểm phụ nội soi từ 2-3 điểm, được xác định bằng nội soi đọc kết quả tập trung) có đáp ứng không đầy đủ hoặc không dung nạp với liệu pháp thông thường. Khoảng 16% bệnh nhân trong nghiên cứu đã thất bại trong việc điều trị bằng thuốc kháng TNF trước đó. Những bệnh nhân đã dùng corticosteroid lúc được đưa vào nghiên cứu được phép giảm dần liều điều trị bằng corticosteroid sau tuần thứ 4.

Trong giai đoạn tấn công của nghiên cứu, 77 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 3:2 để được điều trị mù đôi bằng adalimumab với liều tấn công 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2; hoặc liều tấn công 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg)

ở tuần 0, giả được ở tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2. Cả hai nhóm đều được dùng 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) ở tuần thứ 4 và tuần thứ 6. Sau khi sửa đổi thiết kế nghiên cứu, 16 bệnh nhân còn lại được đưa vào nghiên cứu ở giai đoạn tấn công được điều trị nhân mở bằng adalimumab ở liều tấn công 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2.

Ở tuần thứ 8, 62 bệnh nhân cho thấy có đáp ứng lâm sàng theo điểm số Mayo một phần (PMS; được định nghĩa là giảm PMS ≥ 2 điểm và $\geq 30\%$ so với ban đầu) được chọn ngẫu nhiên như nhau để được điều trị duy trì mù đôi bằng adalimumab ở liều 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) mỗi tuần (ew), hoặc liều duy trì 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) 2 tuần một lần (eow). Trước khi sửa đổi thiết kế nghiên cứu, thêm 12 bệnh nhân cho thấy có đáp ứng lâm sàng theo PMS được chọn ngẫu nhiên vào nhóm dùng giả được nhưng không được đưa vào phân tích xác nhận về hiệu quả.

Bùng phát bệnh được định nghĩa là tăng PMS ít nhất 3 điểm (đối với bệnh nhân có PMS từ 0-2 ở tuần thứ 8), ít nhất 2 điểm (đối với bệnh nhân có PMS từ 3-4 ở tuần thứ 8) hoặc ít nhất 1 điểm (đối với bệnh nhân có PMS từ 5-6 ở tuần thứ 8).

Những bệnh nhân đáp ứng tiêu chí về đợt bùng phát bệnh tại hoặc sau tuần thứ 12 được chọn ngẫu nhiên để dùng liều giảm 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) hoặc liều 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) và tiếp tục dùng phác đồ liều duy trì tương ứng của họ sau đó.

Kết quả về hiệu quả

Đồng tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu là thuyên giảm trên lâm sàng theo PMS (được định nghĩa là PMS ≤ 2 và không có điểm phụ riêng lẻ nào > 1) ở tuần thứ 8 và thuyên giảm trên lâm sàng theo FMS (Full Mayo Score/Điểm số Mayo đầy đủ) (được định nghĩa là điểm số Mayo ≤ 2 và không có điểm phụ riêng lẻ nào > 1) ở tuần thứ 52 ở những bệnh nhân đạt được đáp ứng lâm sàng theo PMS ở tuần thứ 8.

Tỷ lệ thuyên giảm trên lâm sàng theo PMS ở tuần thứ 8 đối với bệnh nhân ở mỗi nhóm thử nghiệm mù đôi dùng adalimumab được trình bày trong Bảng 31.

Bảng 31. Thuyên giảm trên lâm sàng theo PMS lúc 8 tuần

	Adalimumab^a Tối đa 160 mg ở tuần 0/ Giả được ở tuần thứ 1 N = 30	Adalimumab^{b, c} Tối đa 160 mg ở tuần 0 và Tuần thứ 1 N = 47
Thuyên giảm trên lâm sàng	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0, giả được ở tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2

^c Không bao gồm liều tấn công nhấn mở adalimumab 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2

Lưu ý 1: Cả hai nhóm tấn công đều dùng 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) ở tuần thứ 4 và tuần thứ 6

Lưu ý 2: Bệnh nhân thiếu giá trị ở tuần thứ 8 được xem là chưa đáp ứng tiêu chí

Ở tuần thứ 52, thuyên giảm trên lâm sàng theo FMS ở những người đáp ứng ở tuần thứ 8, đáp ứng lâm sàng theo FMS (được định nghĩa là giảm điểm số Mayo ≥ 3 điểm và $\geq 30\%$ so với ban đầu) ở những người đáp ứng ở tuần thứ 8, chữa lành niêm mạc theo FMS (được định nghĩa là điểm số phụ nội soi Mayo ≤ 1) ở những người đáp ứng ở tuần thứ 8, thuyên giảm trên lâm sàng theo FMS ở những người thuyên giảm ở tuần thứ 8 và tỷ lệ đối tượng thuyên giảm không dùng corticosteroid theo FMS ở những người đáp ứng ở tuần thứ 8 được đánh giá ở những bệnh nhân dùng adalimumab mũi đôi ở liều tối đa 40 mg, 2 tuần một lần (0,6 mg/kg) và liều duy trì tối đa 40 mg mỗi tuần (0,6 mg/kg) (Bảng 32).

Bảng 32. Kết quả về hiệu quả lúc 52 tuần

	Adalimumab^a Tối đa 40 mg, 2 tuần một lần N = 31	Adalimumab^b Tối đa 40 mg mỗi tuần N = 31
Thuyên giảm trên lâm sàng ở những người đáp ứng theo PMS ở tuần thứ 8	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Đáp ứng lâm sàng ở những người đáp ứng theo PMS ở tuần thứ 8	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Chữa lành niêm mạc ở những người đáp ứng theo PMS ở tuần thứ 8	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Thuyên giảm trên lâm sàng ở những người thuyên giảm theo PMS ở tuần thứ 8	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)

Thuyên giảm không dùng corticosteroid ở những người đáp ứng theo PMS ở tuần thứ 8 ^c	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) 2 tuần một lần ^b Adalimumab 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) mỗi tuần ^c Ở những bệnh nhân dùng corticosteroid đồng thời lúc ban đầu Lưu ý: Bệnh nhân bị thiếu giá trị ở tuần thứ 52 hoặc được chọn ngẫu nhiên để điều trị tái tấn công hoặc điều trị duy trì được xem là không đáp ứng với tiêu chí ở tuần thứ 52		

Các tiêu chí về hiệu quả thăm dò bổ sung bao gồm đáp ứng lâm sàng theo Chỉ số hoạt động của viêm loét đại tràng ở trẻ em (PUCAI) (được định nghĩa là giảm PUCAI ≥ 20 điểm so với ban đầu) và thuyên giảm trên lâm sàng theo PUCAI (được định nghĩa là PUCAI < 10) ở tuần thứ 8 và tuần thứ 52 (Bảng 33).

Bảng 33. Kết quả tiêu chí thăm dò theo PUCAI

	Tuần thứ 8	
	Adalimumab ^a Tối đa 160 mg ở tuần 0/ Giả được ở tuần thứ 1 N = 30	Adalimumab ^{b,c} Tối đa 160 mg ở tuần 0 và tuần thứ 1 N = 47
Thuyên giảm trên lâm sàng theo PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Đáp ứng lâm sàng theo PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	Tuần thứ 52	
	Adalimumab ^d Tối đa 40 mg, 2 tuần một lần N = 31	Adalimumab ^e Tối đa 40 mg mỗi tuần N = 31
Thuyên giảm trên lâm sàng theo PUCAI ở những người đáp ứng theo PMS ở tuần thứ 8	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)

Đáp ứng lâm sàng theo PUCAI ở những người đáp ứng theo PMS ở tuần thứ 8	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0, giả được ở tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2 ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2 ^c Không bao gồm liều tấn công nhấn mở adalimumab 2,4 mg/kg (tối đa 160 mg) ở tuần 0 và tuần thứ 1 và 1,2 mg/kg (tối đa 80 mg) ở tuần thứ 2 ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) 2 tuần một lần ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) mỗi tuần Lưu ý 1: Cả hai nhóm tấn công đều dùng 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) ở tuần thứ 4 và tuần thứ 6 Lưu ý 2: Bệnh nhân thiếu giá trị ở tuần 8 được xem là chưa đáp ứng tiêu chí Lưu ý 3: Bệnh nhân bị thiếu giá trị ở tuần thứ 52 hoặc được chọn ngẫu nhiên để điều trị tái tấn công hoặc điều trị duy trì được xem là không đáp ứng với tiêu chí ở tuần thứ 52		

Trong số những bệnh nhân được điều trị bằng adalimumab được điều trị tái tấn công trong giai đoạn duy trì, 2/6 (33%) đạt được đáp ứng lâm sàng theo FMS ở tuần thứ 52.

Chất lượng cuộc sống

Sự cải thiện có ý nghĩa lâm sàng so với ban đầu đã được quan sát thấy trong nghiên cứu IMPACT III và điểm số Suy giảm năng suất làm việc và hoạt động (WPAI) của người chăm sóc đối với các nhóm điều trị bằng adalimumab.

Sự tăng (sự cải thiện) có ý nghĩa lâm sàng so với ban đầu về tốc độ tăng chiều cao đã được quan sát thấy ở các nhóm điều trị bằng adalimumab và sự tăng (sự cải thiện) có ý nghĩa lâm sàng về Chỉ số khối cơ thể so với ban đầu đã được quan sát thấy đối với các đối tượng sử dụng liều duy trì cao tối đa 40 mg (0,6 mg/kg) mỗi tuần.

Viêm màng bồ đào ở trẻ em

Độ an toàn và hiệu quả của adalimumab đã được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng ở 90 bệnh nhân trẻ em từ 2 tuổi đến nhỏ hơn 18 tuổi bị viêm màng bồ đào trước không do nhiễm khuẩn, có liên quan đến viêm khớp tự phát thiếu niên thể hoạt động, kháng trị với ít nhất 12 tuần điều trị bằng methotrexate. Các bệnh nhân được dùng giả được hoặc adalimumab 20 mg (nếu < 30 kg) hoặc adalimumab 40 mg (nếu ≥ 30 kg) 2 tuần một lần phối hợp với liều methotrexate ban đầu của họ.

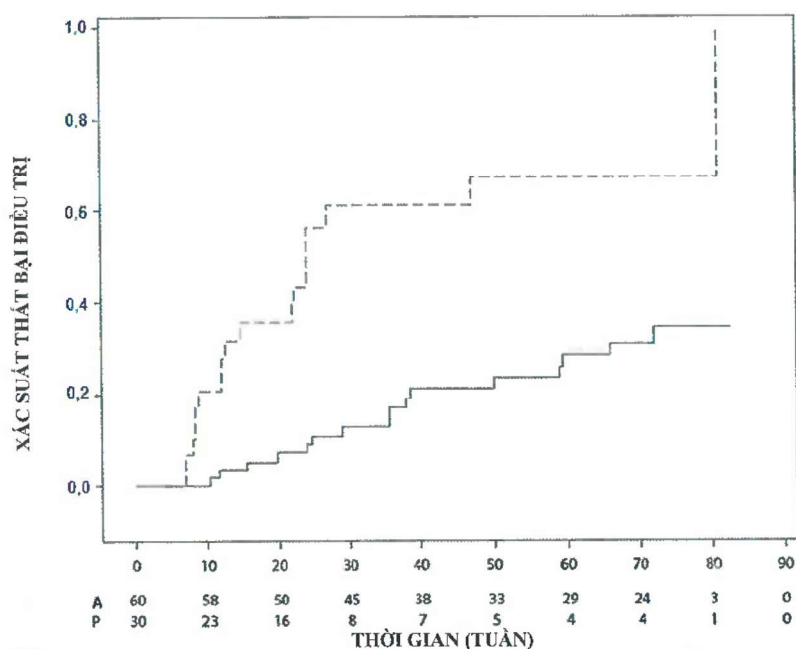
Tiêu chí đánh giá chính là 'thời gian đến khi thất bại điều trị'. Các tiêu chuẩn xác định thất bại

điều trị là xấu đi hoặc không có sự cải thiện kéo dài đối với viêm mắt, cải thiện một phần với sự phát triển các bệnh đi kèm ở mắt kéo dài hoặc xấu đi các bệnh đi kèm ở mắt, không được phép sử dụng thuốc đồng thời và ngưng điều trị trong thời gian dài.

Đáp ứng lâm sàng

Adalimumab làm chậm có ý nghĩa thời gian đến khi thất bại điều trị so với giả dược (xem Hình 3, $P < 0,0001$ từ kiểm định log rank). Thời gian trung vị đến khi thất bại điều trị là 24,1 tuần đối với các đối tượng được điều trị bằng giả dược, trong khi thời gian trung vị đến khi thất bại điều trị không ước tính được đối với các đối tượng được điều trị bằng adalimumab vì ít hơn một nửa số đối tượng này bị thất bại điều trị. Adalimumab làm giảm có ý nghĩa nguy cơ thất bại điều trị 75% so với giả dược, như được thể hiện bởi tỷ số nguy cơ (HR = 0,25 [khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,12, 0,49]).

Hình 3: Đường cong Kaplan-Meier tóm tắt thời gian đến khi thất bại điều trị trong nghiên cứu về viêm màng bồ đào ở trẻ em



Lưu ý: P = Giả : Điều trị --- Giả dược — Adalimumab nguy cơ).

15. Đặc tính dược động học

Hấp thu và phân bố

Sau khi tiêm dưới da một liều đơn 40 mg, sự hấp thu và phân bố adalimumab diễn ra chậm, với nồng độ đỉnh trong huyết thanh đạt được khoảng 5 ngày sau khi dùng. Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình của adalimumab ước tính từ 3 nghiên cứu sau một liều đơn tiêm dưới da 40 mg là 64%. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều đơn trong khoảng từ 0,25-10 mg/kg, nồng độ tỷ lệ với liều dùng. Sau liều 0,5 mg/kg (~ 40 mg), độ thanh thải trong khoảng từ 11-15 ml/giờ, thể tích phân

bổ (Vss) trong khoảng từ 5-6 lít và thời gian bán hủy pha cuối trung bình khoảng 2 tuần. Nồng độ adalimumab trong chất hoạt dịch từ một số bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong khoảng từ 31-96% của nồng độ adalimumab trong huyết thanh.

Sau khi tiêm dưới da adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần ở bệnh nhân người lớn bị viêm khớp dạng thấp (RA), nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 5 µg/ml (không dùng methotrexate đồng thời) và 8-9 µg/ml (khi dùng methotrexate đồng thời) tương ứng. Nồng độ đáy của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định tăng gần như tỷ lệ với liều dùng sau khi dùng liều tiêm dưới da 20, 40 và 80 mg 2 tuần một lần và mỗi tuần.

Sau khi dùng 24 mg/m² (tối đa 40 mg) tiêm dưới da 2 tuần một lần cho những bệnh nhân từ 4-17 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên (JIA) thể đa khớp, nồng độ đáy trung bình của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định (các giá trị đo được từ tuần thứ 20 đến 48) là $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (hệ số biến thiên (CV) 102%) đối với adalimumab mà không dùng methotrexate đồng thời và $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (hệ số biến thiên 47,7%) khi dùng methotrexate đồng thời.

Ở những bệnh nhân từ 2 tuổi đến nhỏ hơn 4 tuổi hoặc từ 4 tuổi trở lên cân nặng < 15 kg bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp dùng adalimumab 24 mg/m², nồng độ đáy trung bình của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định là $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (hệ số biến thiên 101%) đối với adalimumab mà không dùng methotrexate đồng thời và $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (hệ số biến thiên 71,2%) khi dùng methotrexate đồng thời.

Sau khi dùng 24 mg/m² (tối đa 40 mg) tiêm dưới da 2 tuần một lần cho bệnh nhân từ 6-17 tuổi bị viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân, nồng độ đáy trung bình của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định (các giá trị đo được ở tuần thứ 24) là $8,8 \pm 6,6$ µg/ml đối với adalimumab mà không dùng methotrexate đồng thời và $11,8 \pm 4,3$ µg/ml khi dùng methotrexate đồng thời.

Sau khi tiêm dưới da 40 mg adalimumab 2 tuần một lần ở bệnh nhân người lớn bị viêm khớp cột sống thể trục không có bằng chứng trên phim chụp X-quang, nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định ($\pm$ độ lệch chuẩn) ở tuần thứ 68 là $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Ở những bệnh nhân người lớn bị bệnh vẩy nến, nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định là 5 µg/ml trong khi điều trị đơn trị liệu bằng adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần.

Sau khi dùng 0,8 mg/kg (tối đa 40 mg) tiêm dưới da 2 tuần một lần cho bệnh nhân trẻ em bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính, nồng độ đáy trung bình của adalimumab ở trạng thái ổn định $\pm$ độ lệch chuẩn khoảng $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (hệ số biến thiên 79%).

Ở những bệnh nhân người lớn bị viêm tuyến mồ hôi mũ, một liều adalimumab 160 mg vào tuần 0, tiếp theo là 80 mg vào tuần thứ 2 đã đạt nồng độ đáy của adalimumab trong huyết thanh khoảng 7-8 µg/ml vào tuần thứ 2 và tuần thứ 4. Nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định ở tuần thứ 12 đến tuần thứ 36 khoảng 8-10 µg/ml trong khi điều trị bằng adalimumab 40 mg

mỗi tuần.

Nồng độ adalimumab ở bệnh nhân thanh thiếu niên bị viêm tuyến mồ hôi mủ được dự đoán sử dụng mô hình và mô phỏng được động học quần thể dựa trên được động học chỉ định chéo ở bệnh nhân trẻ em (bệnh vẩy nến trẻ em, viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Crohn ở trẻ em và viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân). Lịch dùng liều khuyến cáo đối với viêm tuyến mồ hôi mủ ở thanh thiếu niên là 40 mg, 2 tuần một lần. Vì nồng độ adalimumab có thể bị ảnh hưởng bởi kích thước cơ thể, thanh thiếu niên có cân nặng cơ thể cao hơn và đáp ứng không đầy đủ có thể có lợi từ việc dùng liều khuyến cáo là 40 mg mỗi tuần.

Ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn, liều nạp adalimumab 80 mg vào tuần 0 tiếp theo là adalimumab 40 mg vào tuần thứ 2 đạt được nồng độ đáy của adalimumab trong huyết thanh khoảng 5,5 µg/ml trong giai đoạn cảm ứng. Một liều nạp adalimumab 160 mg vào tuần 0, tiếp theo là adalimumab 80 mg vào tuần thứ 2 đạt được nồng độ đáy của adalimumab trong huyết thanh khoảng 12 µg/ml trong giai đoạn tấn công. Nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 7 µg/ml đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh Crohn đã được dùng liều duy trì adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần.

Ở những bệnh nhân trẻ em bị bệnh Crohn từ trung bình đến nặng, liều tấn công adalimumab nhân mở theo thứ tự là 160/80 mg hoặc 80/40 mg ở tuần 0 và tuần thứ 2, phụ thuộc vào mức giới hạn cân nặng cơ thể là 40 kg. Ở tuần thứ 4, các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên 1:1 vào các nhóm điều trị duy trì liều chuẩn (40/20 mg, 2 tuần một lần) hoặc liều thấp (20/10 mg, 2 tuần một lần) dựa trên cân nặng cơ thể của họ. Nồng độ đáy trung bình của adalimumab trong huyết thanh ($\pm$ độ lệch chuẩn) đạt được ở tuần thứ 4 là $15,7 \pm 6,6$ µg/ml đối với bệnh nhân ≥ 40 kg (160/80 mg) và $10,6 \pm 6,1$ µg/ml đối với bệnh nhân < 40 kg (80/40 mg).

Đối với những bệnh nhân tiếp tục điều trị ngẫu nhiên, nồng độ đáy trung bình của adalimumab ($\pm$ độ lệch chuẩn) ở tuần thứ 52 là $9,5 \pm 5,6$ µg/ml đối với nhóm dùng liều chuẩn và $3,5 \pm 2,2$ µg/ml đối với nhóm dùng liều thấp. Nồng độ đáy trung bình đã được duy trì ở những bệnh nhân tiếp tục được điều trị bằng adalimumab 2 tuần một lần trong 52 tuần. Đối với những bệnh nhân tăng liều từ phác đồ 2 tuần một lần lên mỗi tuần, nồng độ adalimumab trung bình trong huyết thanh ($\pm$ độ lệch chuẩn) ở tuần thứ 52 là $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, mỗi tuần) và $6,7 \pm 3,5$ µg/ml (20/10 mg, mỗi tuần).

Ở những bệnh nhân bị viêm loét đại tràng, một liều nạp adalimumab 160 mg vào tuần 0, tiếp theo là adalimumab 80 mg vào tuần thứ 2 đạt được nồng độ đáy của adalimumab trong huyết thanh khoảng 12 µg/ml trong giai đoạn tấn công. Nồng độ đáy trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 8 µg/ml đã được quan sát thấy ở bệnh nhân bị viêm loét đại tràng được dùng liều duy trì adalimumab 40 mg, 2 tuần một lần.

Sau khi tiêm dưới da liều 0,6 mg/kg (tối đa 40 mg) dựa trên cân nặng cơ thể 2 tuần một lần cho bệnh nhân trẻ em bị viêm loét đại tràng, nồng độ đáy trung bình của adalimumab trong

huyết thanh ở trạng thái ổn định là $5,01 \pm 3,28 \mu\text{g/ml}$ ở tuần thứ 52. Đối với những bệnh nhân dùng $0,6 \text{ mg/kg}$ (tối đa 40 mg) mỗi tuần, nồng độ đáy trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) của adalimumab trong huyết thanh ở trạng thái ổn định là $15,7 \pm 5,60 \mu\text{g/ml}$ ở tuần thứ 52.

Ở những bệnh nhân người lớn bị viêm màng bồ đào, một liều nạp adalimumab 80 mg vào tuần 0, tiếp theo là adalimumab 40 mg , 2 tuần một lần bắt đầu ở tuần thứ 1 dẫn đến nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định khoảng $8\text{-}10 \mu\text{g/ml}$.

Nồng độ adalimumab ở bệnh nhân trẻ em bị viêm màng bồ đào được dự đoán sử dụng mô hình và mô phỏng dược động học quần thể dựa trên dược động học chỉ định chéo ở bệnh nhân trẻ em (bệnh vẩy nến trẻ em, viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Crohn ở trẻ em và viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân). Không có dữ liệu nồng độ lâm sàng về việc sử dụng liều nạp ở trẻ em < 6 tuổi. Các nồng độ dự đoán cho thấy trong trường hợp không có methotrexate, liều nạp có thể dẫn đến sự tăng ban đầu về nồng độ toàn thân.

Mô hình và mô phỏng dược động học quần thể và dược động học/dược lực học quần thể dự đoán nồng độ và hiệu quả của adalimumab tương đương ở những bệnh nhân được điều trị 80 mg , 2 tuần một lần khi so sánh với 40 mg mỗi tuần (bao gồm bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp (RA), viêm tuyến mồ hôi mủ (HS), viêm loét đại tràng (UC), bệnh Crohn (CD) hoặc bệnh vẩy nến (Ps), bệnh nhân bị viêm tuyến mồ hôi mủ ở thanh thiếu niên và bệnh nhân trẻ em $\geq 40 \text{ kg}$ bị bệnh Crohn và viêm loét đại tràng).

Mối quan hệ nồng độ-đáp ứng ở nhóm bệnh nhân trẻ em

Trên cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị viêm khớp tự phát thiếu niên (viêm khớp tự phát thiếu niên thể đa khớp và viêm khớp tự phát thiếu niên thể viêm điểm bám gân), mối quan hệ nồng độ-đáp ứng đã được thiết lập giữa nồng độ trong huyết tương và đáp ứng ACR 50 ở trẻ em. Nồng độ adalimumab biểu kiến trong huyết tương tạo ra một nửa xác suất tối đa về đáp ứng ACR 50 ở trẻ em (EC50) là $3 \mu\text{g/ml}$ (khoảng tin cậy 95%: $1\text{-}6 \mu\text{g/ml}$).

Mối quan hệ nồng độ-đáp ứng giữa nồng độ adalimumab và hiệu quả ở bệnh nhân trẻ em bị bệnh vẩy nến thể mảng mạn tính nặng đã được thiết lập đối với PASI 75 và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu tương ứng. PASI 75 và PGA rõ ràng hoặc tối thiểu tăng theo sự tăng nồng độ adalimumab, cả hai đều có EC50 biểu kiến tương tự nhau, khoảng $4,5 \mu\text{g/ml}$ (khoảng tin cậy 95% theo thứ tự là $0,4\text{-}47,6$ và $1,9\text{-}10,5$).

Thải trừ

Các phân tích dược động học quần thể với dữ liệu từ hơn 1.300 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy xu hướng độ thanh thải biểu kiến của adalimumab cao hơn theo sự tăng cân nặng cơ thể. Sau khi điều chỉnh sự khác biệt về cân nặng, giới tính và tuổi tác dường như có ảnh hưởng tối thiểu đến độ thanh thải của adalimumab. Nồng độ adalimumab tự do trong huyết thanh (không gắn kết với kháng thể kháng adalimumab, AAA) được quan sát thấy là thấp hơn ở những bệnh nhân có kháng thể kháng adalimumab có thể đo được.

Suy gan hoặc suy thận

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

16. Quy cách đóng gói

Hộp 2 bút tiêm đóng sẵn thuốc x 0,4 ml

Hộp 4 bút tiêm đóng sẵn thuốc x 0,4 ml

Dung dịch tiêm trong bút tiêm đóng sẵn thuốc Hyrimoz 40 mg: Dung dịch 0,4 ml trong ống tiêm đóng sẵn thuốc dùng một lần được lắp ráp thành một cây bút hình tam giác với cửa sổ và nhãn trong suốt. Ống tiêm bên trong bút được làm bằng thủy tinh loại I với kim cỡ 29 bằng thép không gỉ, nắp kim bên trong bằng cao su (chất đàn hồi nhiệt dẻo) và nút cao su (cao su bromobutyl).

17. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Điều kiện bảo quản

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C–8°C). Không để đông lạnh. Giữ ống tiêm đóng sẵn thuốc/bút tiêm đóng sẵn thuốc trong hộp carton ngoài để tránh ánh sáng.

Ống tiêm đóng sẵn thuốc/bút tiêm đóng sẵn thuốc Hyrimoz có thể được bảo quản ở nhiệt độ tối đa 30°C trong thời gian lên đến 14 ngày. Ống tiêm đóng sẵn thuốc/bút tiêm đóng sẵn thuốc phải được bảo vệ tránh ánh sáng và loại bỏ nếu không được sử dụng trong thời gian 14 ngày.

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

18. Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

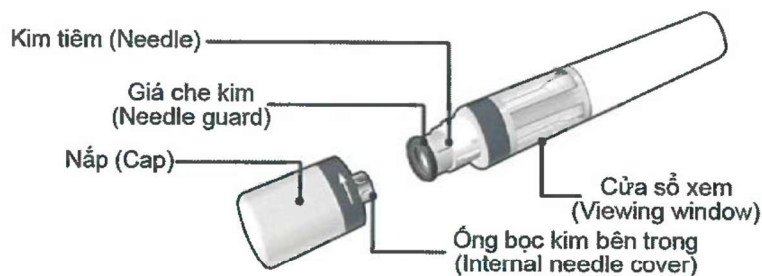
Biochemiestrasse 10, 6336 Langkampfen, Áo

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Để tránh bị nhiễm trùng và để đảm bảo rằng bạn sử dụng Hyrimoz đúng cách, điều quan trọng là bạn phải làm theo các hướng dẫn này.

Hãy chắc chắn rằng bạn đã đọc, hiểu và làm theo những hướng dẫn sử dụng này trước khi tiêm Hyrimoz. Nhân viên y tế nên chỉ cho bạn cách chuẩn bị và tiêm Hyrimoz đúng cách bằng cách sử dụng bút tiêm đóng sẵn thuốc đơn liều Hyrimoz trước khi bạn sử dụng lần đầu tiên. Hãy hỏi ý kiến nhân viên y tế của bạn nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào.

Bút tiêm đóng sẵn thuốc dùng một lần Hyrimoz



Hình: A: Các bộ phận của bút tiêm Hyrimoz

Trong **Hình A**, bút đã được tháo nắp. **Không được tháo nắp** cho đến khi bạn đã sẵn sàng tiêm.

Điều quan trọng là bạn:

- **không sử dụng** bút tiêm nếu tem niêm phong hộp bên ngoài hoặc tem an toàn trên bút tiêm không còn nguyên vẹn.
- giữ nguyên bút tiêm trong hộp bên ngoài được niêm phong cho đến khi bạn sẵn sàng sử dụng.
- **không bao giờ để** bút tiêm không được giám sát nơi người khác có thể can thiệp vào nó.
- nếu bạn làm rơi bút tiêm, **không sử dụng** nếu trông nó bị hỏng hoặc nếu bạn làm rơi nó mà nắp bị bung ra.
- **tiêm Hyrimoz** sau khi lấy nó ra khỏi tủ lạnh 15-30 phút để cảm thấy dễ chịu hơn khi tiêm.
- vứt bỏ bút tiêm đã sử dụng ngay sau khi dùng xong. **Không tái sử dụng bút tiêm.** Xem phần “8. Tiêu hủy bút tiêm đã sử dụng” ở cuối Hướng dẫn sử dụng này.

Nên bảo quản bút tiêm như thế nào?

- Bảo quản hộp bút tiêm trong tủ lạnh, từ 2°C đến 8°C.
- Khi cần thiết, ví dụ như khi bạn đi du lịch, có thể bảo quản Hyrimoz ở nhiệt độ phòng (tối đa 30°C) trong thời gian tối đa là 14 ngày – đảm bảo giữ thuốc tránh ánh sáng. Sau khi lấy ra khỏi tủ lạnh để bảo quản ở nhiệt độ phòng, bút tiêm đóng sẵn thuốc **phải được sử dụng trong vòng 14 ngày hoặc là thải bỏ**, kể cả khi cho lại bút tiêm vào trong tủ lạnh sau đó.
- Bạn nên ghi lại ngày lấy bút tiêm đóng sẵn thuốc ra khỏi tủ lạnh lần đầu tiên, và ngày cần phải thải bỏ bút tiêm sau đó.
- Giữ bút tiêm trong hộp ban đầu cho đến khi sẵn sàng sử dụng để bảo vệ thuốc tránh ánh sáng.
- Không bảo quản bút tiêm ở nhiệt độ quá nóng hoặc quá lạnh.
- Không để bút tiêm bị đông đá.

Giữ Hyrimoz và tất cả các loại thuốc tránh xa tầm tay của trẻ em.

Bạn cần chuẩn bị những gì để tự mình tiêm?

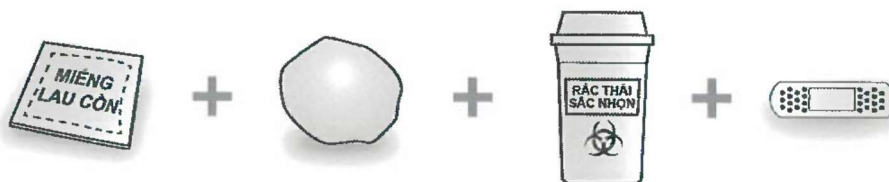
Đặt các vật sau đây trên một bề mặt phẳng, sạch sẽ.

Hộp thuốc của bạn chứa:

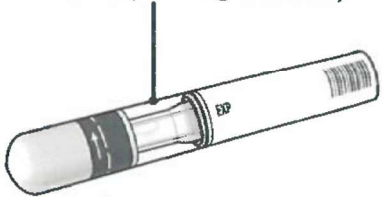
- Bút tiêm đóng sẵn thuốc Hyrimoz (xem **Hình A**). Mỗi bút tiêm chứa 40 mg/0,4 ml adalimumab.

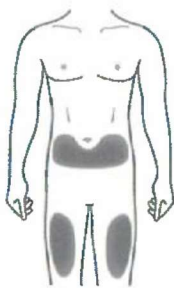
Những thứ không có sẵn trong hộp thuốc (xem **Hình B**):

- Miếng lau cồn
- Bông hoặc gạc
- Thùng đựng rác sắc nhọn. Xem phần “8. Tiêu hủy bút tiêm đã sử dụng” ở cuối Hướng dẫn sử dụng này
- Băng dính cá nhân.

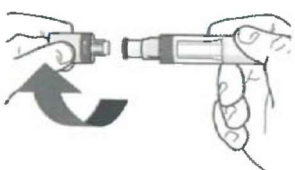


Hình B: những thứ không có sẵn trong hộp thuốc

Trước khi tiêm Chuẩn bị bút tiêm	
• Để có cảm giác dễ chịu hơn khi tiêm, hãy lấy bút tiêm ra khỏi tủ lạnh trong 15 đến 30 phút trước khi tiêm Hyrimoz để bút đạt đến nhiệt độ phòng. • Nhìn qua cửa sổ xem. Dung dịch không màu đến hơi vàng và trong suốt đến hơi trắng đục. Không dùng nếu quan sát thấy có hạt và/ hoặc đổi màu. Bạn có thể nhìn thấy những bọt khí nhỏ, điều này là bình thường. Nếu bạn băn khoăn về hình thức của dung dịch, hãy liên hệ với dược sĩ của bạn để được hỗ trợ. • Xem ngày hết hạn (EXP) trên bút tiêm của bạn (xem Hình C). Không sử dụng bút tiêm nếu đã qua ngày hết hạn. • Không dùng nếu tem an toàn đã bị vỡ. Liên hệ với dược sĩ của bạn nếu bút tiêm gặp bất cứ vấn đề khi nào khi kiểm tra như trên.	Cửa sổ xem (viewing window)  Hình C: Kiểm tra an toàn trước khi tiêm

1. Chọn vị trí để tiêm:	
• Vị trí tiêm khuyến cáo là phía trước đùi của bạn. Bạn cũng có thể tiêm ở vùng bụng dưới, nhưng không phải vùng quanh rốn cách 5 cm (xem Hình D). • Chọn một vị trí khác nhau mỗi lần bạn tự tiêm. • Không tiêm vào những nơi da nhạy cảm, bầm tím, đỏ, đóng vảy hoặc cứng. Tránh các khu vực có sẹo hoặc vết rạn da. • Nếu bạn bị bệnh vẩy nến, bạn KHÔNG nên tiêm trực tiếp vào các khu vực có mảng vẩy nến.	 Hình D: chọn vị trí tiêm

2. Làm sạch vị trí tiêm của bạn:	
- Rửa tay kỹ bằng xà phòng và nước. - Lau theo vòng tròn, làm sạch vị trí tiêm bằng miếng lau cồn. Để khô trước khi tiêm (xem <i>Hình E</i>). Không chạm vào khu vực đã làm sạch trước khi tiêm.	 <i>Hình E:</i> làm sạch vị trí cần tiêm

3. Tháo nắp bút:	
- Chỉ tháo nắp khi bạn đã sẵn sàng sử dụng bút. - Vặn nắp theo hướng mũi tên (xem <i>Hình F</i>). - Sau khi tháo ra, vứt bỏ nắp. Đừng cố đẩy nắp lại. - Sử dụng bút của bạn trong vòng 5 phút sau khi tháo nắp. - Bạn có thể thấy một vài giọt chất lỏng chảy ra từ kim. Điều này là bình thường.	 <i>Hình F:</i> tháo nắp

4. Cầm bút:	
Giữ bút của bạn ở 90° so với vị trí tiêm đã được làm sạch (xem <i>Hình G</i>).	
 Đúng Sai	 <i>Hình G:</i> cách cầm bút của bạn

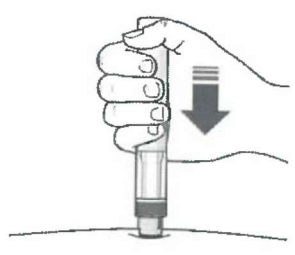
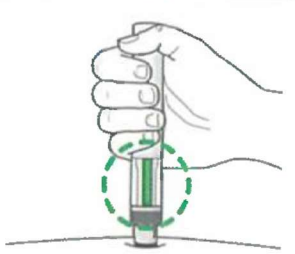
Khi bạn tự tiêm

Bạn phải đọc điều này trước khi tiêm

Trong quá trình tiêm bạn sẽ nghe thấy 2 tiếng click to:

- Tiếng **Click lần 1** cho biết mũi tiêm đã bắt đầu.
- Vài giây sau, tiếng **Click thứ 2** cho biết mũi tiêm sắp xong.

Bạn **phải** giữ bút chắc chắn trên da cho đến khi bạn thấy một **chỉ báo màu xanh lá cây** lấp đầy cửa sổ và ngừng di chuyển.

5. Bắt đầu tiêm: - Nhấn mạnh bút tiêm của bạn vào da để bắt đầu tiêm (xem <i>Hình H</i>). - Tiếng Click lần 1 cho biết mũi tiêm đã bắt đầu. Cứ giữ bút tiêm chắc chắn trên da của bạn. - Chỉ báo màu xanh lá cây hiển thị tiến trình tiêm.	 <i>Hình H:</i> bắt đầu tiêm
6. Hoàn thành mũi tiêm của bạn: - Lắng nghe tiếng click thứ 2. Điều này cho thấy quá trình đã gần như hoàn thành. - Kiểm tra chỉ báo màu xanh lá cây lấp đầy cửa sổ và đã ngừng di chuyển (xem <i>Hình I</i>). - Bây giờ có thể rút bút ra.	 <i>Hình I:</i> tiêm xong
Sau khi tiêm 7. Kiểm tra chỉ báo màu xanh lá cây lấp đầy cửa sổ (xem <i>Hình J</i>): - Điều này có nghĩa là thuốc đã được tiêm vào hết. Liên hệ với bác sĩ của bạn nếu không nhìn thấy chỉ báo màu xanh lá cây. - Có thể có một lượng máu nhỏ tại chỗ tiêm. Bạn có thể ấn một miếng bông hoặc gạc lên vị trí tiêm và giữ nó trong 10 giây. Không chà xát chỗ tiêm. Bạn có thể che chỗ tiêm bằng một miếng băng dính nhỏ, nếu cần.	 <i>Hình J:</i> kiểm tra chỉ báo màu xanh lá cây

8. Tiêu hủy bút tiêm đã sử dụng:	
• Thải bỏ bút tiêm đã sử dụng trong thùng chứa rác sắc nhọn (thùng có thể đóng lại, chống bị đâm thủng, xem Hình K). Vì sự an toàn và sức khỏe của bạn và những người khác, bút tiêm không bao giờ được sử dụng lại. • Không thải bỏ bất kỳ loại thuốc nào qua đường nước thải hoặc rác thải sinh hoạt. Hỏi bác sĩ hoặc dược sĩ của bạn làm thế nào để thải bỏ các loại thuốc bạn không còn sử dụng. Những biện pháp này sẽ giúp bảo vệ môi trường. Bất kỳ sản phẩm không sử dụng hoặc rác thải phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.	 Hình K: tiêu hủy bút tiêm đã sử dụng

Nếu bạn có bất kỳ câu hỏi nào, xin vui lòng nói chuyện với bác sĩ, dược sĩ hoặc điều dưỡng quen thuộc với Hyrimoz.