

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odjeljka 4.

1. IME LIJEKA

HUKYNDRA, 80 mg/0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: adalimumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjen injekcioni špric od 0,8 mL sadrži 80 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko antitijelo, dobijeno iz ćelija jajnika kineskog hrčka. Za spisak pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju

Bistar, bezbojan rastvor

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lijek HUKYNDRA je, u kombinaciji sa metotreksatom, indikovano za:

- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih osoba, kada odgovor na modifikujuće antireumatske lijekove, uključujući metotreksat, nije bio zadovoljavajući
- liječenje teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa odraslih, koji nisu prethodno liječeni metotreksatom.

Lijek HUKYNDRA se može primijeniti i kao monoterapija u slučajevima kada pacijenti ne podnose metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije odgovarajuća.

Dokazano je da lijek HUKYNDRA u kombinaciji sa metotreksatom smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova, što je radiološki potvrđeno, i da poboljšava fizičku funkciju.

Psorijaza

Lijek HUKYNDRA je indikovano za terapiju umjerene do teške hronične plak psorijaze kod odraslih pacijenata koji su kandidati za sistemske terapije.

Gnojno zapaljenje znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*)

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog zapaljenja znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa/acne inversa*) kod odraslih pacijenata i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemske liječenje gnojnog zapaljenja znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*) (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.2).

Crohn-ova bolest

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohn-ove bolesti, kod odraslih pacijenata kod kojih uprkos prethodnom potpunom i odgovarajućem toku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod pacijenata koji ih ne podnose, ili im je takva terapija kontraindikovana.

Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohn-ove bolesti kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 ili više godina), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor konvencionalnom terapijom, uključujući prvenstveno nutricionu terapiju, kortikosteroid i/ili imunomodulator, ili kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacija za primjenu pomenute konvencionalne terapije.

Ulcerozni kolitis

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata, kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacija na pomenutu konvencionalnu terapiju.

Ulcerozni kolitis kod dece

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 ili više godina), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacija na pomenutu konvencionalnu terapiju.

Uveitis

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje neinfektivnog intermedijalnog, posteriornog i panuveitisa kod odraslih pacijenata, kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili kod kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Pedijatrijski uveitis

Lijek HUKYNDRA je indikovano za liječenje hroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 godine i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, koji ne podnose konvencionalnu terapiju ili kod kojih konvencionalna terapija nije prikladna.

4.2. Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom HUKYNDRA moraju da započnu i da nadziru ljekari specijalisti sa iskustvom u dijagnostici i liječenju stanja za koja je HUKYNDRA indikovano. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju sa odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu terapiju lijekom HUKYNDRA (vidjeti odjeljak 4.4). Pacijentima koji se leče lijekom HUKYNDRA treba dati karticu sa podsjetnikom za pacijenta.

Nakon odgovarajuće obuke o tehnici ubrizgavanja injekcija, pacijenti mogu sami sebi da daju injekcije lijeka HUKYNDRA ako njihov ljekar procijeni da je to moguće sprovesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tokom terapije lijekom HUKYNDRA treba prilagoditi ostalu istovremeno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

Lijek HUKYNDRA je dostupan samo kao napunjeni injekcioni špric od 40 mg, napunjeni injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Stoga, nije moguće davati lijek HUKYNDRA pacijentima kojima je potrebna manja doza od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba koristiti druge proizvode adalimumaba koji nude takvu opciju.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom preporučena doza lijeka HUKYNDRA iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svake dvije sedmice subkutanom injekcijom. Za vrijeme terapije lijekom HUKYNDRA treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme terapije lijekom HUKYNDRA može se nastaviti sa davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih antiinflamatornih lijekova ili analgetika. Za informacije o istovremenoj primjeni sa antireumatskim lijekovima koji modifikuju tok bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, kod nekih pacijenata kod kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom HUKYNDRA u dozi od 40 mg svake druge sedmice možda će biti korisno da se poveća doziranje adalimumaba na 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 sedmica terapije. Ako se unutar tog perioda ne postigne terapijski odgovor, treba razmotriti nastavak terapije takvog pacijenta.

Psorijaza

Kod odraslih pacijenata preporučena početna doza lijeka HUKYNDRA je 80 mg subkutano, nakon čega slijedi 40 mg subkutano svake dvije sedmice, počevši jednu sedmicu nakon početne doze. Lijek HUKYNDRA u dozi od 40 mg u napunjenom injekcionom špricu i napunjenom injekcionom penu je dostupan za dozu održavanja.

U slučaju da ni nakon 16 sedmica nema odgovora na terapiju, potrebno je pažljivo razmotriti nastavak liječenja takvog pacijenta.

Kod pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek HUKYNDRA u dozi od 40 mg svake druge sedmice nakon 16 sedmica, možda će biti korisno da se poveća doziranje na 40 mg lijeka svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice. Potrebno je pažljivo ponovno procijeniti koristi i rizike kontinuirane terapije lijekom u dozi od 40 mg jednom sedmično ili 80 mg svake druge sedmice kod pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doziranja (vidjeti odjeljak 5.1). Ako se sa dozom od 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice postigne zadovoljavajući odgovor, doziranje se potom može smanjiti na 40 mg svake druge sedmice.

Gnojno zapaljenje znojnih žlijezda (Hidradenitis suppurativa)

Preporučen režim doziranja lijeka HUKYNDRA za odrasle pacijente sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda je početna doza od 160 mg prvog dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tokom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dvije sedmice kasnije, 15. dana (primijenjena u obliku jedne injekcije od 80 mg u jednom danu). Dvije sedmice kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice. Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tokom liječenja lijekom HUKYNDRA. Preporučuje se da bolesnik tokom terapije lijekom HUKYNDRA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tečnost za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda.

U slučaju da ni nakon 12 sedmica nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog pacijenta.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, HUKYNDRA se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice (vidjeti odjeljak 5.1).

Potrebno je periodično ocjenjivati koristi i rizike kontinuirane dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 5.1).

Crohn-ova bolest

Preporučena indukciona doza lijeka HUKYNDRA kod odraslih pacijenata sa umjerenom do teškom aktivnom Crohn-ovom bolešću je 80 mg u nultoj sedmici, praćena dozom od 40 mg u drugoj sedmici. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultoj sedmici (u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugoj sedmici, uz napomenu da je rizik od razvoja neželjenih dejstava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svake druge sedmice subkutanom injekcijom. Alternativno, ako je pacijent prestao da uzima lijek HUKYNDRA, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, lijek HUKYNDRA se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka HUKYNDRA kada je prekid terapije trajao duže od 8 sedmica.

Tokom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postepeno smanjivati u skladu sa kliničkim smjernicama.

Kod nekih pacijenata kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom HUKYNDRA u dozi od 40 mg svake druge sedmice možda će biti korisno da se poveća doziranje na 40 mg lijeka HUKYNDRA svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Nekim pacijentima koji ne odgovore na terapiju do 4. sedmice mogao bi da koristi nastavak terapije održavanja do 12. sedmice. U slučaju da ni u ovom vremenskom periodu nema odgovora na terapiju, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog pacijenta.

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukciona doza lijeka HUKYNDRA kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultoj sedmici (u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan tokom dva uzastopna dana) i 80 mg u drugoj sedmici. Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svake druge sedmice subkutanom injekcijom.

Tokom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postepeno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

Kod nekih pacijenata kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom HUKYNDRA u dozi od 40 mg svake druge sedmice možda će biti korisno da se poveća doziranje na 40 mg lijeka HUKYNDRA svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2-8 sedmice terapije. Kod pacijenata kod kojih u ovom periodu ne dođe do odgovora, liječenje lijekom HUKYNDRA ne treba nastaviti.

Uveitis

Preporučena doza lijeka HUKYNDRA kod odraslih pacijenata sa uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svake druge sedmice, počevši sedmicu dana nakon početne doze. Lijek HUKYNDRA u dozi od 40 mg u napunjenom injekcionom špricu i napunjenom injekcionom penu je dostupan za dozu održavanja.

Iskustvo sa započinjanjem terapije samo adalimumabom je ograničeno. Terapija lijekom HUKYNDRA može da se započne u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Doza istovremeno primijenjenih kortikosteroida može da se postepeno smanjuje u skladu sa kliničkom praksom, počevši dvije sedmice nakon započinjanja terapije lijekom HUKYNDRA.

Preporučuje se da se svake godine procijeni odnos koristi i rizika kontinuirane dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji pacijenata, pa se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Lijek HUKYNDRA je dostupan samo kao napunjen injekcioni špric od 40 mg/0,4 mL, napunjen injekcioni pen od 40 mg/0,4 mL i napunjen injekcioni špric od 80 mg/0,8 mL. Zato se lijek HUKYNDRA ne može primijeniti

kod pedijatrijskih pacijenata koji zahtijevaju manje od cele doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, treba primijeniti druge lijekove koji sadrže adalimumab i koji pružaju tu mogućnost.

Plak psorijaza kod djece

Sigurnost i efikasnost adalimumaba kod dece uzrasta od 4 do 17 godina je dokazana za tretman plak psorijaze. Preporučena pojedinačna doza lijeka HUKYNDRA iznosi maksimalno 40 mg.

Gnojno zapaljenje znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*) kod adolescenata (od 12 godina i starijih, tjelesne mase najmanje 30 kg)

Nisu sprovedena klinička ispitivanja adalimumaba kod adolescenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda. Doziranje adalimumaba kod tih pacijenata utvrđeno je na osnovu farmakokinetičkog modelovanja i simulacije (vidjeti odjeljak 5.2).

Preporučena doza lijeka HUKYNDRA je 80 mg u nultoj sedmici, nakon koje se primjenjuje doza od 40 mg svake druge sedmice, počevši od prve sedmice, subkutanom injekcijom.

Kod adolescenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek HUKYNDRA u dozi od 40 mg svake druge sedmice može se razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Ako je potrebno, primjena antibiotika može da se nastavi i tokom liječenja lijekom HUKYNDRA. Preporučuje se da pacijent tokom liječenja lijekom HUKYNDRA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tečnost za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda.

U slučaju da ni nakon 12 sedmica nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog pacijenta.

Ako liječenje treba da se privremeno prekine, lijek HUKYNDRA se kasnije po potrebi može ponovno uvesti.

Potrebno je periodično procjenjivati koristi i rizike kontinuirane dugotrajne terapije (vidjeti podatke za odrasle u odjeljku 5.1).

Nema relevantne primjene adalimumaba kod dece mlađe od 12 godina za ovu indikaciju.

Crohn-ova bolest kod djece

Preporučena doza lijeka HUKYNDRA za pacijente sa Crohn-ovom bolešću uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu tjelesne mase (Tabela 1). HUKYNDRA se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Tabela 1. Doza lijeka adalimumab za pedijatrijske pacijente sa Crohn-ovom bolešću

Tjelesna masa pacijenta	Indukciona doza	Doza održavanja počevši od 4. sedmice
< 40 kg	• 40 mg u nultoj sedmici i 20 mg u drugoj sedmici* U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primjene više indukciono doze, može se primijeniti sledeća doza: • 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici	-
≥ 40 kg	• 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primjene više indukciono doze, može se primijeniti sledeća doza: • 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u drugoj sedmici	40 mg svake druge sedmice

*Napomena: lijek HUKYNDRA je trenutno dostupan samo kao napunjen injekcioni špric od 40 mg, napunjen injekcioni pen od 40 mg i kao napunjen injekcioni špric od 80 mg. Stoga, nije moguće davati lijek HUKYNDRA pacijentima kojima je potrebna manja od pune doze od 40 mg.

Pacijenti kod kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi da imaju korist od povećanja doziranja:

- ≥ 40 kg: 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 12. sedmice, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog pacijenta.

Nema relevantne primjene adalimumaba kod djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Lijek HUKYNDRA je dostupan samo kao napunjen injekcioni špric od 40 mg, napunjen injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Zato se lijek HUKYNDRA ne može primijeniti kod pedijatrijskih pacijenata koji zahtijevaju manje od cele doze od 40 mg. Ako je potrebna drugačija doza, treba primijeniti druge lijekove koji sadrže adalimumab i koji pružaju tu mogućnost.

Ulcerozni colitis kod djece

Preporučena doza lijeka HUKYNDRA za pacijente sa ulceroznim kolitisom uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu tjelesne mase (Tabela 2). HUKYNDRA se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Tabela 2. Doza lijeka adalimumab za pedijatrijske pacijente sa ulceroznim kolitisom

Tjelesna masa pacijenta	Indukciona doza	Doza održavanja počevši od 4. Sedmice*
< 40 kg	• 80 mg u nultoj sedmici (primijenjena kao jedna injekcija od 80 mg na dan) i • 40 mg u drugoj sedmici (primijenjena kao jedna injekcija od 40 mg)	40 mg svake druge sedmice
≥ 40 kg	• 160 mg u nultoj sedmici ((primijenjena u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i • 80 mg u drugoj sedmici (primijenjena u obliku jedne injekcije od 80 mg u jednom danu)	80 mg svake druge sedmice

* Pedijatrijski pacijenti koji napune 18 godina dok su na lijeku HUKYNDRA treba da nastave sa propisanom dozom održavanja.

U slučaju da nema odgovora na liječenje do 8. sedmice, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog pacijenta.

Nema relevantne primjene lijeka HUKYNDRA kod dece mlađe od 6 godine u ovoj indikaciji.

Pedijatrijski uveitis

Preporučena doza lijeka HUKYNDRA za pedijatrijske pacijente sa uveitisom u uzrastu od 2 i više godina određuje se na osnovu tjelesne mase (Tabela 3). HUKYNDRA se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Kod uveitisa kod djece, nema iskustva sa liječenjem adalimumabom bez istovremenog liječenja metotreksatom.

Tabela 3. Doza lijeka adalimumab za pedijatrijske pacijente sa uveitisom

Tjelesna masa pacijenta	Režim doziranja
< 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg svake druge sedmice u kombinaciji sa metotreksatom

Kad se uvodi liječenje lijekom HUKYNDRA može se primijeniti udarna doza od 40 mg za pacijente tjelesne mase < 30 kg ili 80 mg za pacijente tjelesne mase ≥ 30 kg sedmicu dana prije početka terapije održavanja.

Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze adalimumaba kod dece u uzrastu od < 6 godina (vidjeti odjeljak 5.2).

Nema relevantne primjene lijeka adalimumab kod dece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se da se svake godine ocjeni odnos koristi i rizika kontinuirane dugotrajne terapije (vidjeti odjeljak 5.1).

Način primjene

Lijek HUKYNDRA se primjenjuje subkutanom injekcijom. Detaljne instrukcije za primjenu nalaze se u Uputstvu za lijek.

Lijek HUKYNDRA je dostupan samo kao napunjeni injekcioni špric od 40 mg, napunjeni injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Stoga, nije moguće davati lijek HUKYNDRA pacijentima kojima je potrebna manja doza od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba koristiti druge proizvode adalimumaba koji nude takvu opciju.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije kao što su sepsa i oportunističke infekcije (vidjeti odjeljak 4.4).
- Umjerena do teška srčana insuficijencija (NYHA klasa III/IV) (vidjeti odjeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Sljedljivost

Kako bi se poboljšala sljedljivost bioloških lijekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

Infekcije

Pacijenti koji primaju TNF antagoniste su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povećati rizik od nastanka infekcija. Zbog toga je potrebno pažljivo pratiti pacijente prije, za vrijeme i nakon završetka terapije lijekom HUKYNDRA zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može da traje i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog perioda.

Terapija lijekom HUKYNDRA ne smije da se započne kod pacijenata sa aktivnim infekcijama, uključujući hronične ili lokalizovane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. Kod pacijenata koji su bili izloženi tuberkulozi ili pacijenata koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja terapije treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom HUKYNDRA (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Pacijente kod kojih se za vrijeme liječenja lijekom HUKYNDRA razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka HUKYNDRA mora da se obustavi ako pacijent razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu i potrebno je započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Ljekari treba oprezno da razmotre terapiju lijekom HUKYNDRA kod pacijenata sa ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili postojećim oboljenjima koja pogoduju razvoju infekcija kod pacijenata, uključujući istovremenu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

Kod pacijenata koji su primali adalimumab zabeležene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije primećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani sa infekcijama.

Tuberkuloza

Kod pacijenata liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvatale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminovane) tuberkuloze.

Prije početka terapije lijekom HUKYNDRA sve pacijente treba ispitati u pogledu postojanja aktivnog i neaktivnog („latentnog“) oblika tuberkuloze. Ovo ispitivanje treba da uključi detaljnu medicinsku procjenu pacijentove anamneze o tuberkulozi ili eventualnoj prethodnoj izloženosti osobama sa aktivnom tuberkulozom, kao i prethodnoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Kod svih pacijenata treba sprovesti odgovarajuće skrining testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se da se sprovođenje i rezultati tih analiza upišu u Karticu sa podsjetnikom za pacijenta. Pri tome ljekari koji propisuju lijek treba da imaju na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo kod teško bolesnih ili imunokompromitovanih pacijenata.

Ako se dijagnostikuje aktivna tuberkuloza, ne smije da se započne liječenje lijekom HUKYNDRA (vidjeti odjeljak 4.3).

U svim dole opisanim situacijama potrebno je da se vrlo pažljivo procijeni odnos koristi i rizika terapije.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je da se konsultuje ljekar sa iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnostikuje latentna tuberkuloza, prije početka terapije lijekom HUKYNDRA mora da se započne odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjena profilakse tuberkuloze takođe treba da se razmotri prije početka terapije lijekom HUKYNDRA kod pacijenata sa nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze uprkos negativnom nalazu na tuberkulozu i kod pacijenata sa latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi kod kojih se ne može utvrditi adekvatan tok liječenja.

Uprkos profilaksi tuberkuloze, zabeleženi su slučajevi reaktivacije tuberkuloze kod pacijenata liječenih adalimumabom. Kod nekih pacijenata koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovo se razvila tuberkuloza.

Pacijente treba uputiti da potraže medicinski savjet ako se za vrijeme ili nakon terapije lijekom HUKYNDRA pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. dugotrajan kašalj, progresivno propadanje/gubitak tjelesne mase, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

Kod pacijenata koji primaju adalimumab zabeležene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate kod pacijenata koji su primali antagoniste TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem sa odgovarajućim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

Ako se kod pacijenata pojave znakovi i simptomi kao što su povišena temperatura, malaksalost, gubitak tjelesne mase, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istovremenim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju i odmah prekinuti primjenu lijeka HUKYNDRA. Kod ovih pacijenata dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je sprovesti uz savjetovanje sa ljekarom koji ima iskustva u liječenju pacijenata sa invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabeležena je reaktivacija hepatitisa B kod pacijenata koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab i koji su bili hronični nosioci tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Pacijente je potrebno prije početka terapije lijekom HUKYNDRA testirati na HBV infekciju. Kod pacijenata koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporuka je da se potraži savjet ljekara sa iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nosiocje HBV-a kod kojih je nužna primjena lijeka HUKYNDRA treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom cijelog trajanja terapije, kao i nekoliko mjeseci nakon njenog prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombinovanom liječenju antivirusnom terapijom i

antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a kod pacijenata koji su nosioci HBV-a. Kod pacijenata kod kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora da se obustavi terapija lijekom HUKYNDRA i započne efektivna antivirusna terapija uz odgovarajuće suportivne mjere.

Neurološki događaji

U retkim slučajevima su antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani sa pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barré-ov sindrom. Ljekari koji propisuju lijek treba da budu oprezni prilikom razmatranja terapije lijekom HUKYNDRA kod pacijenata sa ranije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima centralnog ili perifernog nervnog sistema; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid terapije lijekom HUKYNDRA. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema. Kod pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba sprovesti neurološku procjenu prije početka terapije lijekom HUKYNDRA i redovno tokom liječenja kako bi se utvrdili od ranije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema.

Alergijske reakcije

Tokom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane sa primjenom adalimumaba. Povremeno su u kliničkim ispitivanjima zabeležene alergijske reakcije povezane sa adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka HUKYNDRA treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 pacijenta sa reumatoidnim artritismom liječena adalimumabom nije zabeleženo smanjenje odložene preosjetljivosti, sniženje nivoa imunoglobulina, kao ni promjene broja efektorskih T i B ćelija, NK ćelija, monocita/makrofaga i neutrofila.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontrolisanim dijelovima kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabeleženo je više slučajeva malignih bolesti, uključujući i limfome, kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj grupi. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom sa dugotrajnom, izrazito aktivnom zapaljenskom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih malignih bolesti kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a se ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabeležene su maligne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, kod dece, adolescenata i mladih odraslih osoba (uzrasta do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovina slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih malignih bolesti, uključujući i rijetke maligne bolesti obično povezane sa imunosupresijom. Rizik od pojave malignih bolesti kod dece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Kod pacijenata liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-ćelijskog limfoma ima izrazito agresivan tok bolesti i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-ćelijskih limfoma povezanih sa primjenom adalimumaba javili su se kod mladih odraslih pacijenata koji su istovremeno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog inflamatorne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i lijeka HUKYNDRA. Rizik od pojave hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata liječenih lijekom HUKYNDRA ne može se isključiti (vidjeti odjeljak 4.8).

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa malignim bolestima u anamnezi ili kod pacijenata koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon oboljevanja od maligne bolesti. Zbog toga je potreban dodatni oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom HUKYNDRA kod takvih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.8).

Sve pacijente, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korišćenje imunosupresivne terapije ili pacijente sa psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je pre i za vrijeme terapije lijekom HUKYNDRA pregledati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su takođe prijavljeni kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti odjeljak 4.8).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju kojim se procjenjivala primjena drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, kod pacijenata sa umjerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), prijavljen je veći broj malignih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, kod pacijenata liječenih infliksimabom nego kod pacijenata u kontrolnoj grupi. Svi pacijenti bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a kod pacijenata sa HOBP, kao i kod pacijenata koji imaju povećan rizik od razvoja malignih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato da li liječenje adalimumabom utiče na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve pacijente sa ulceroznim kolitisom kod kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, pacijenti sa dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim holangitisom) ili pacijente koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolisati zbog mogućeg razvoja displazije u redovnim intervalima prije početka liječenja i tokom čitavog trajanja bolesti. Ti pregledi bi trebalo da uključuju kolonoskopiju i biopsije u skladu sa lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabeležena je pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. Kod pacijenata liječenih adalimumabom prijavljeni su neželjeni događaji u hematološkom sistemu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Sve pacijente treba posavjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako se za vrijeme terapije lijekom HUKYNDRA pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna povišena temperatura, stvaranje modrica, krvarenje, bledilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmotriti prekid terapije lijekom HUKYNDRA kod takvih pacijenata.

Vakcinacije

U studiji na 226 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom sličan odgovor antitijela na 23-valentnu pneumokoknu vakcinu i trovalentnu vakcinu protiv influence je zabeležen kod pacijenata liječenih adalimumabom ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnoj transmisiji živim vakcinama kod pacijenata liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da pedijatrijski pacijenti, ukoliko je to moguće, prime sve potrebne vakcine u skladu sa kalendarom obaveznih vakcinacija prije početka terapije lijekom HUKYNDRA.

Pacijenti koji primaju lijek HUKYNDRA mogu istovremeno primiti vakcine, ali ne žive. Primjena živih vakcina (npr. vakcina BCG) kod djece koja su bila izložena adalimumabu *in utero* se ne preporučuje 5 mjeseci nakon posljednje injekcije adalimumaba koju je majka primila tokom trudnoće.

Kongestivna srčana insuficijencija

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabeleženo je pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije i povećana smrtnost zbog kongestivne srčane insuficijencije. Slučajevi pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije takođe su prijavljeni i kod pacijenata liječenih adalimumabom. Zato se pacijentima sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II) lijek HUKYNDRA mora davati oprezno. Primjena lijeka HUKYNDRA je kontraindikovana kod pacijenata sa umjerenom do teškom srčanom insuficijencijom (vidjeti odjeljak 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivne srčane insuficijencije, mora da se obustavi terapija lijekom HUKYNDRA.

Autoimunski procesi

Za vrijeme primjene lijeka HUKYNDRA mogu da se razviju autoimunska antitijela. Uticaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunskih bolesti nije poznat. Ako pacijent nakon primjene lijeka HUKYNDRA razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i pozitivan je na antitijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom HUKYNDRA se ne smije nastaviti (vidjeti odjeljak 4.8)

Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modifikuju tok bolesti (DMARDs) ili TNF-antagonista

U kliničkim ispitivanjima istovremene primjene anakinre i drugog TNF-antagonista, etanercepta, zabeležene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu neželjenih događaja primećenih pri istovremenoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se takođe mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji sa drugim TNF-antagonistima. Stoga se istovremena primjena adalimumaba i anakinre ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.5).

Istovremena primjena adalimumaba i drugih bioloških antireumatika koji modifikuju tok bolesti (npr. anakinra i abatacept) ili drugih TNF-antagonista se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti odjeljak 4.5).

Hirurške intervencije

Raspoloživi podaci o bezbjednosti hirurških zahvata kod pacijenata liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacije treba voditi računa o dugom poluvremenu eliminacije adalimumaba. Pacijenta kome je za vrijeme terapije lijekom HUKYNDRA potreban operativni zahvat potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće pojave infekcija i preduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o bezbjednosti pacijenata koji se podvrgnu artroplastici liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

Neuspješan odgovor na terapiju za Crohn-ovu bolest može biti znak fiksne fibrozne strukture koju je možda potrebno hirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava strukture.

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među pacijentima liječenim adalimumabom veća je kod osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego kod osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Stoga se tokom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti prethodno naveden dio „Vakcinacije“.

Sadržaj natrijuma

Ovaj lijek sadrži natrijum, manje od 1 mmol (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Adalimumab je ispitivan kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijaznim artritisom koji su dobijali adalimumab kao monoterapiju i kod onih koji su istovremeno uzimali i metotreksat. Stvaranje antitijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno sa metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem antitijela, povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba (vidjeti odjeljak 5.1).

Kombinovana terapija adalimumabom i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4 „Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modifikuju tok bolesti ili TNF-antagonista“).

Kombinovana terapija adalimumabom i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4 „Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modifikuju tok bolesti ili TNF-antagonista“).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom period

Žene u reproduktivnom periodu treba da razmotre korišćenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebalo bi da nastave da je koriste još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka HUKYNDRA.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) sa živorođenom decom sa poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tokom prvog tromesjeća, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija kod novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena sa reumatoidnim artritisom ili Crohn-ovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tokom prvog tromesjeća, kao i 120 žena sa reumatoidnim artritisom ili Crohn-ovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarni parametar praćenja bio je prevalencija velikih (major) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom sa velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenim adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama sa reumatoidnim artritisom koje nisu primale terapiju (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) i 16/152 (10,5%) među ženama liječenim adalimumabom koje su imale Crohn-ovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama sa Crohn-ovom bolešću koje nisu primale terapiju (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojeg su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i Crohn-ovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda - spontane pobačaje, male urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorođeno dijete ni maligna bolest. Na interpretaciju podataka mogu uticati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

U studiji razvojne toksičnosti sprovedenoj kod majmuna nisu zabeleženi znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti odjeljak 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumora nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi da utiče na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tokom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to zaista neophodno.

Adalimumab može proći kroz posteljicu u serum fetusa čije su majke tokom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su *in utero* bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davanje živih vakcina (npr. vakcina BCG) najmanje 5 mjeseci otkako je majka u trudnoći primila posljednju injekciju adalimumaba.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji, kao i da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1% do 1% nivoa u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima pa imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se efekti na dojenje novorođenčad/dojenčad. Zato se lijek HUKYNDRA može primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o uticaju adalimumaba na plodnost.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

HUKYNDRA može da ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nakon primjene lijeka HUKYNDRA mogu da se pojave vertigo i poremećaji vida (vidjeti odjeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Adalimumab je ispitivan kod 9506 pacijenata u pivotalnim kontrolisanim i otvorenim ispitivanjima tokom perioda do 60 mjeseci ili duže. Ispitivanjima su obuhvaćeni pacijenti sa nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni sa dugotrajnom bolešću, kao i pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), kao i oni sa aksijalnim spondiloartritisom (ankilozirajućim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS-a), psorijaznim artritisom, Crohn-ovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda i uveitisom. Pivotalna kontrolisana ispitivanja uključivala su 6089 pacijenata liječenih

adalimumabom i 3801 pacijenta koji je primao placebo ili neki aktivni uporedni lijek tokom kontrolisanog perioda.

U dvostruko slijepim, kontrolisanim dijelovima pivotalnih ispitivanja, liječenje je zbog neželjenih događaja prekinuto kod 5,9% pacijenata koji su dobijali adalimumab, odnosno 5,4% pacijenata iz kontrolne grupe.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih disajnih puteva i sinusitis), reakcije na mjestu primjene injekcije (eritem, svrab, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i mišićno-skeletni bol.

Uz adalimumab su prijavljena ozbiljna neželjena dejstva. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunski sistem pa njihova primena može da utiče na odbranu tela od infekcija i raka.

Prilikom primjene adalimumaba takođe su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne maligne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-ćelijski limfom).

Takođe su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimunske reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u centralnom i perifernom nervnom sistemu, kao i prijave lupusa, stanja povezanih sa lupusom i Stevens-Johnson-ovog sindroma.

Pedijatrijska populacija

Generalno su neželjeni događaji kod pedijatrijskih pacijenata prema učestalosti i tipu bili slični onima kod odraslih pacijenata.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća lista neželjenih reakcija bazirana je na iskustvu iz kliničkih studija i na postmarketinškom iskustvu, a prikazane su u tabeli 4 po klasi sistema organa i učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); i nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe za određenu učestalost, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Obuhvaćena su neželjena dejstva koja su se najčešće javljala prilikom terapije različitih indikacija. Zvezdica (*) se pojavljuje u koloni „Klasa sistema organa“ ukoliko se dodatne informacije nalaze u odjeljcima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tabela 4: Neželjena dejstva

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije*	Veoma često	Infekcije respiratornog trakta (uključujući infekcije donjeg i gornjeg respiratornog trakta, pneumoniju, sinuzitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu herpes virusom)
	Često	Sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i influencu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekih tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, oralne infekcije (uključujući herpes simplex, oralni herpes i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog trakta (uključujući vulvovaginalne mikotične infekcije), infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova
	Povremeno	Neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući

		kokcidiodomikozu, histoplazmozu i infekciju komplikovano <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)*	Često	Kancer kože izuzimajući melanom (uključujući karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija), benigne neoplazme
	Povremeno	Limfom**, tumori solidnih organa (uključujući kancere dojke, maligne neoplazme pluća i štitaste žlezde), melanom**
	Rijetko	Leukemija ¹⁾
	Nepoznato	Hepatosplenični T-ćelijski limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih ćelija (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ Kapoši sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sistema*	Veoma često	Leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	Često	Leukocitoza, trombocitopenija
	Povremeno	Idiopatska trombocitopenijska purpura
	Rijetko	Pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema *	Često	Hipersenzitivnost, alergije (uključujući sezonsku alergiju)
	Povremeno	Sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	Rijetko	Anafilaksa ¹⁾
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često	Povećan nivo lipida
	Često	Hipokalemija, povećane vrijednosti mokraćne kiseline, poremećaj koncentracije natrijuma u krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	Često	Poremećaji raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, insomnija
Poremećaji nervnog sistema*	Veoma često	Glavobolja
	Često	Parestezije (uključujući hipoestezije), migrena, pritisak na koren nerva
	Povremeno	Cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	Rijetko	Multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Gullian-Barré-ov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	Često	Poremećaj vida, konjunktivitis, blefaritis, otok oka
	Povremeno	Diplopija

Poremećaji uha i labirinta	Često	Vertigo
	Povremeno	Gubitak sluha, tinitus
Kardiološki poremećaji*	Često	Tahikardija
	Povremeno	Infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivna srčana insuficijencija
	Rijetko	Srčani zastoj
Vaskularni poremećaji	Često	Hipertenzija, navala crvenila, hematom
	Povremeno	Aortna aneurizma, vaskularna arterijalna okluzija, tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*	Često	Astma, dispnea, kašalj
	Povremeno	Plućna embolija ¹⁾ , intersticijalna bolest pluća, hronična opstruktivna bolest pluća, pneumonitis, pleuralni izliv ¹⁾
	Rijetko	Plućna fibroza ¹⁾
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Abdominalni bol, mučnina i povraćanje
	Često	GI hemoragija, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, sicca sindrom
	Povremeno	Pankreatitis, disfagija, edem lica
	Rijetko	Intestinalna perforacija ¹⁾
Hepatobilijarni poremećaji*	Veoma često	Povećani enzimi jetre
	Povremeno	Holecistitis i holeritijaza, hepatička steatoza, povećane vrijednosti bilirubina
	Rijetko	Hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimunski hepatitis ¹⁾
	Nepoznato	Insuficijencija jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip (uključujući eksfolijativni osip)
	Često	Pogoršanje i nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustularnu psorijazu ¹⁾ , urtikarija, povećano stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), onihoklazija, hiperhidroza, alopecija ¹⁾ , pruritis
	Povremeno	Noćno znojenje, ožiljci
	Rijetko	Multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnson-ov sindrom ¹⁾ ,

		angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ lihenoidna kožna reakcija ¹⁾
	Nepoznato	Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Mišićno-skeletni bol
	Često	Spazmi mišića (uključujući povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi)
	Povremeno	Rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	Rijetko	Sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Oslabljena funkcija bubrega, hematurija
	Povremeno	Nokturija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Povremeno	Erektalna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*	Veoma često	Reakcije na mestu primene injekcije (uključujući eritem na mestu primene injekcije)
	Često	Bol u grudnom košu, edem, pireksija ¹⁾
	Povremeno	Inflamacija
Ispitivanja*	Često	Poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme), pozitivan test na autoantitijela (uključujući pozitivna anti-DNK antitijela), povećanje koncentracije laktat dehidrogenaze u krvi
	Nepoznato	Povećane težine ²⁾
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Otežano zarastanje rana

* dodatne informacije se nalaze u daljem tekstu, u odjeljcima 4.3, 4.4 i 4.8

** uključujući otvorene produžene studije

1) uključujući spontane izvještaje

2) prosečna promena telesne težine u odnosu na početnu vrijednost za adalimumab kretala se od 0,3 kg do 1,0 kg za indikacije kod odraslih u poređenju sa (minus) -0,4 kg do 0,4 kg za placebo tokom perioda lečenja od 4-6 mjeseci. Povećanje telesne težine od 5-6 kg je takođe primećeno u dugoročnim produženim studijama sa srednjom izloženošću od približno 1-2 godine bez kontrolne grupe, posebno kod pacijenata sa Crohn-ovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Mehanizam iza ovog efekta je nejasan, ali bi mogao biti povezan sa antiinflamatornim efektom adalimumaba.

Gnojno zapaljenje znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*)

Bezbednosni profil adalimumaba kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda liječenih jednom sedmično bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Bezbednosni profil adalimumaba kod pacijenata sa uveitisom liječenih svake druge sedmice bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reakcije na mjestu primjene injekcije

U pivotalnim kontrolisanim studijama kod odraslih pacijenata i dece liječenih adalimumabom pojavile su se reakcije na mjestu primjene injekcije kod 12,9% pacijenata (eritem i/ili svrab, krvarenje, bol ili otok), u

poređenju sa 7,2% pacijenata koji su primali placebo ili aktivnu kontrolu. Obično nije bilo potrebno da se obustavi davanje lijeka zbog reakcije na mjestu primjene injekcije.

Infekcije

U pivotalnim kontrolisanim studijama, kod odraslih i dece, stopa infekcija je bila 1,51 po pacijent-godini kod pacijenata liječenih adalimumabom i 1,46 po pacijent-godini kod pacijenata koji su primali placebo ili aktivnu kontrolu. Najčešće infekcije su bile nazofaringitis, infekcije gornjeg respiratornog trakta i sinuzitis. Nakon saniranja infekcije većina pacijenata je nastavila liječenje adalimumabom.

Učestalost ozbiljnih infekcija je bila 0,04 po pacijent-godini kod pacijenata liječenih adalimumabom i 0,03 po pacijent-godini kod pacijenata koji su primali placebo ili aktivnu kontrolu.

U kontrolisanim, otvorenim studijama sa adalimumabom kod odraslih i dece, prijavljivane su ozbiljne infekcije (uključujući infekcije sa smrtnim ishodom, koje su se rijetko javljale), uključujući izvještaje o tuberkulozi (uključujući miliarnu i ekstra-pulmonalnu lokalizaciju) i invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminovana ili ekstrapulmonarna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidioidomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze se javila u prvih osam mjeseci od započete terapije i može predstavljati aktiviranje latentne bolesti.

Maligne i limfoproliferativne bolesti

U studijama sa adalimumabom kod 249 pedijatrijskih pacijenata, sa juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim sa entezitismom), nisu prijavljivani maligniteti tokom 655,6 pacijent-godina. Takođe, nisu prijavljivani maligniteti u studiji sa adalimumabom sa 192 pedijatrijska pacijenta sa Crohn-ovom bolešću, tokom 498,1 pacijent-godina. Maligne bolesti nisu primećene ni kod 77 pedijatrijskih pacijenata sa izloženošću od 80,0 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenim na pedijatrijskim pacijentima sa hroničnom plak psorijazom. Maligne bolesti nisu primećene ni kod 93 pedijatrijskih pacijenata sa izloženošću od 65,3 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenim na pedijatrijskim pacijentima sa ulceroznim kolitisom. Nije primećena pojava malignih bolesti kod 60 pedijatrijskih pacijenata sa izloženošću od 58,4 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom.

U kontrolisanim dijelovima pivotalnih ispitivanja, kod odraslih, koje su trajale bar 12 sedmica kod pacijenata sa umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, ankilozirajućim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiografskog dokaza AS, psorijaznim artritismom, psorijazom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda (hidradenitis suppurativa), Crohn-ovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primećena je pojava malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske kancere kože, u učestalosti (interval pouzdanosti 95%) od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacijent-godina terapije među 5291 pacijenta liječenih adalimumabom, odnosno 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacijent-godina među 3444 pacijenta iz kontrolne grupe (medijana trajanja terapije je bila 4,0 mjeseca kod pacijenata koji su primali adalimumab i 3,8 mjeseci u kontrolnoj grupi). Učestalost (interval pouzdanosti 95%) nemelanomskog kancera kože je bila 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacijent godina među pacijentima liječenim adalimumabom i 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacijent-godina među kontrolnim pacijentima. Od ovih kancera kože, karcinom skvamoznih ćelija je bio prisutan u učestalosti (interval pouzdanosti 95%) od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacijent-godina kod pacijenata liječenih adalimumabom i kod 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacijent-godina kod kontrolnih pacijenata. Učestalost (interval pouzdanosti 95%) limfoma je bila 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacijent-godina među pacijentima liječenim adalimumabom i 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacijent-godina među kontrolnim pacijentima.

Kada se kombinuju kontrolisani dijelovi tih studija i tekućih i završenih produženih studija otvorenog tipa sa medijanom trajanja od približno 3,3 godine na 6427 pacijenata i preko 26439 pacijent-godina terapije, zabeležena stopa malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomski kancer kože, je približno 8,5 na 1000 pacijent-godina. Zabeležena stopa nemelanomskih kancera kože je približno 9,6 na 1000 pacijent-godina, a limfoma 1,3 na 1000 pacijent-godina.

U postmarketinškim iskustvima od januara 2003. godine do decembra 2010. godine, prevashodno kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, stopa zloćudnih bolesti iz spontanih prijava je približno 2,7 na 1000 pacijent-godina terapije. Stope nemelanomskih kancera kože i limfoma iz spontanih prijava bile su približno 0,2 odnosno 0,3 na 1000 pacijent-godina terapije (vidjeti odjeljak 4.4).

Rijetki postmarketinški slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma su prijavljivani kod pacijenata liječenih adalimumabom (vidjeti odjeljak 4.4).

Autoantitijela

U studijama I-V reumatoidnog artritisa u više navrata su uzimani uzorci seruma pacijenata za testiranje autoantitijela. U ovim studijama, 11,9% pacijenata liječenih adalimumabom i 8,1% pacijenata koji su primali placebo ili aktivnu kontrolu, koji su imali negativna antinuklearna antitijela na početku, u 24. sedmici pokazali su pozitivan titar. Dva pacijenta od 3441 liječenih adalimumabom u svim studijama sa reumatoidnim artritisom i psorijaznim artritisom razvili su kliničke znake koji ukazuju na novonastali sindrom sličan lupusu. Stanje pacijenata se poboljšalo nakon prekida terapije. Nijedan pacijent nije razvio lupusni nefritis ili simptome centralnog nervnog sistema.

Hepatobilijarni događaji

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 adalimumaba u kojima su učestvovali pacijenti sa reumatoidnim artritisom i psorijaznim artritisom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 4 do 104 sedmice, povećanje vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) javilo se kod 3,7% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontrolisanoj studiji faze 3 u kojima se adalimumab primjenjivao kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, uzrasta od 4 do 17 godina, i artritisom povezanim sa entezitisom, uzrasta od 6 do 17 godina, povećanje vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN je primećeno kod 6,1% pacijenata liječenih adalimumabom i 1,3% pacijenata iz kontrolne grupe. U najvećem broju slučajeva povećanje vrijednosti ALT-a se desilo prilikom istovremene upotrebe metotreksata. Nije se javilo povećanje vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN kod pacijenata u studiji faze 3 sa adalimumabom, sprovedenoj kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom uzrasta od 2 do < 4 godine.

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima se adalimumab primjenjivao kod pacijenata sa Crohn-ovom bolešću i ulceroznim kolitisom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 4 do 52 sedmice, povećanje vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN javilo se kod 0,9% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 0,9% pacijenata iz kontrolne grupe.

U studijama faze 3 u kojima se adalimumab primjenjivao kod pedijatrijskih pacijenata sa Crohn-ovom bolešću, u kojima su procjenjivani efikasnost i bezbjednost dva režima doze održavanja prilagođenih tjelesnoj masi posle indukciono terapije prilagođene tjelesnoj masi tokom 52 sedmice liječenja, povećane vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN su primećene kod 2,6% (5/192) pacijenata od kojih su 4 pacijenta bila na početku terapije izložena istovremenoj terapiji imunosupresivima.

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima se adalimumab primjenjivao kod pacijenata sa plak psorijazom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 12 do 24 sedmice, povećanje vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN javilo se kod 1,8% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,8% pacijenata u kontrolnoj grupi.

U ispitivanju faze 3 u kojem se adalimumab primjenjivao kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom, nije primećeno povećanje vrijednosti ALT-a $\geq 3 \times$ GGN.

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u 0. sedmici i 80 mg u 2. sedmici, a zatim 40 mg svake sedmice, počevši od 4. sedmice) kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*), uz kontrolni period u trajanju od 12 do 16 sedmica, povećane vrijednosti ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabeleženi su kod 0,3% pacijenata liječenih adalimumabom i 0,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultoj sedmici, nakon kojih slijede doze od 40 mg svake druge sedmice, počevši od 1. sedmice) kod odraslih pacijenata sa uveitisom u trajanju do 80 sedmica, sa medijanom izloženosti od 166,5 dana kod pacijenata liječenih adalimumabom i 105,0 dana kod pacijenata iz kontrolne grupe, povećanje vrijednosti ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabeležene su kod 2,4% pacijenata liječenih adalimumabom i 2,4% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontrolisanom ispitivanju faze 3 adalimumaba kod pacijenata sa pedijatrijskim ulceroznim kolitisom (N=93) u kojima su procjenjivani efikasnost i bezbjednost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice (N=31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice (N=32), nakon indukciono doze prilagođene tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj i 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici (N=63), ili nakon indukciono doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u 0. sedmici, placebo u 1. sedmici i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici (N=30), povećanje vrijednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN javilo se kod 1,1% (1/93) pacijenata.

U svim ispitivanjima, u svim indikacijama, pacijenti sa povećanim vrijednostima ALT su bili asimptomatični i u većini slučajeva povećanje vrijednosti je bilo prolazno i riješilo se tokom samog liječenja. Međutim, postoje postmarketinški izvještaji insuficijencije jetre, kao i manje ozbiljnih reakcija koje mogu prethoditi otkazivanju funkcije jetre kao što su hepatitis, uključujući autoimunski hepatitis, kod pacijenata koji su primali adalimumab.

Istovremena primjena sa azatioprinom ili 6-merkaptopurinom

U ispitivanjima kod odraslih pacijenata sa Crohn-ovom bolešću, uočena je veća učestalost malignih i ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa infekcijama prilikom istovremene upotrebe adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina u poređenju sa monoterapijom adalimumabom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primećene toksične reakcije koje bi ograničavale dozu. Najveća ispitivana doza bila je višestruka intravenska doza od 10 mg/kg, koja je oko 15 puta veća od preporučene doze.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: imunosupresivna sredstva; inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF- α).

ATC šifra: L04AB04

HUKYNDRA je biološki sličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na veb stranici Evropske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

Mehanizam dejstva

Adalimumab se specifično vezuje za TNF i neutrališe biološke funkcije TNF-a blokirajući njegovu interakciju sa p55 i p75 površinskim ćelijskim TNF receptorima.

Adalimumab, takođe, mijenja biološke odgovore koje indukuje ili reguliše TNF, uključujući promjene u nivou adhezije molekula odgovornih za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 sa IC₅₀ od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamsko dejstvo

Nakon lečenja adalimumabom brz pad u vrijednostima reaktanata akutne faze zapaljenja (C-reaktivni protein (CRP) i brzina sedimentacije eritrocita (ESR)) i serumskih citokina (IL-6) je primećen kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom u poređenju sa početnim vrijednostima. Serumske vrijednosti matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3) koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice takođe su se smanjili nakon primjene adalimumaba. Pacijenti liječeni adalimumabom obično ispoljavaju poboljšanje hematoloških znakova hronične inflamacije.

Kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohn-ovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda primećeno je naglo smanjenje vrijednosti CRP-a nakon liječenja adalimumabom. Kod pacijenata sa Crohn-ovom bolešću primećeno je smanjenje broja ćelija u

debelom crijevu koji eksprimiraju markere zapaljenja uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluzokože kod pacijenata koji su liječeni adalimumabom.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Reumatoidni artritis

Adalimumab je ispitan u preko 3000 pacijenata u svim kliničkim istraživanjima reumatoidnog artritisa. Efikasnost i bezbjednost adalimumaba u liječenju reumatoidnog artritisa je procijenjena u pet randomizovanih, dvostruko slijepih i dobro kontrolisanih studija. Neki pacijenti su liječeni u periodu i do 120 mjeseci. Bol na mestu primene nakon injekcije adalimumaba u dozi od 40 mg/0,4 ml je procijenjen u dvije randomizovane, aktivne, kontrolisane, jednostruko slijepe, dvoperiodične unakrsne studije.

RA studija I je ispitala 271 pacijenta sa umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, uzrasta ≥ 18 godina, koji nisu odgovorili na terapiju bar jednim antireumatskim lijekom koji modifikuje tok bolesti i koji su imali nedovoljan odgovor na metotreksat u dozi 12,5 do 25 mg (10 mg ukoliko postoji intolerancija na metotreksat) svake sedmice i kojima je doza metotreksata ostala konstantna od 10 do 25 mg, svake sedmice. Doze adalimumaba od 20, 40 ili 80 mg ili placebo su davani svake druge sedmice tokom 24 sedmice.

RA studija II je ispitala 544 pacijenta sa umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, uzrasta ≥ 18 godina, koji nisu odgovorili na terapiju bar jednim antireumatskim lijekom koji modifikuje tok bolesti. Doze od 20 ili 40 mg adalimumaba su date u vidu subkutanih injekcija svake druge sedmice sa placebo svake druge sedmice ili svake sedmice tokom 26 sedmica; placebo je primjenjivan svake sedmice u istom trajanju. Nije bila dozvoljena upotreba drugih antireumatskih lijekova koji modifikuju tok bolesti.

RA studija III je ispitala 619 pacijenata sa umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, uzrasta ≥ 18 godina, koji su imali nedovoljan odgovor na metotreksat u dozi 12,5 do 25 mg ili je postojala netolerancija na 10 mg metotreksata svake sedmice. U studiji su postojale tri grupe. Prva grupa je primala placebo injekcije svake sedmice tokom 52 sedmice. Druga grupa je primala 20 mg adalimumaba svake sedmice tokom 52 sedmice. Treća grupa je primala 40 mg adalimumaba svake druge sedmice sa placebo injekcijama svake druge sedmice, naizmjenično. Po završetku prve 52 sedmice terapije, 457 pacijenata je uključeno u otvorenu, produženu fazu u kojoj su 40 mg adalimumaba/MTX primali svake druge sedmice tokom 10 godina.

RA studija IV je primarno procijenila bezbjednost kod 636 pacijenata sa umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, uzrasta ≥ 18 godina. Pacijentima je bilo dozvoljeno da budu ili na antireumatskoj terapiji koja modifikuje tok bolesti, koju primaju prvi put ili da ostanu na prethodnoj antireumatskoj terapiji, pod uslovom da je ta terapija stabilna najmanje 28 dana. Ova terapija uključuje metotreksat, leflunomid, hidroksihlorohin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Pacijenti su randomizovani na 40 mg adalimumaba ili placebo svake druge sedmice tokom 24 sedmice.

RA studija V je ispitala 799 odraslih pacijenata koji prvi put primaju metotreksat, sa umjerenim do teškim aktivnim ranim reumatoidnim artritisom (prosječno trajanje bolesti manje od 9 mjeseci). Studija procjenjuje efikasnost kombinovane terapije adalimumab u dozi od 40 mg svake druge sedmice/metotreksat, monoterapije adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge sedmice, i monoterapije metotreksatom, u smanjenju znakova, simptoma i brzine progresije oštećenja zglobova u reumatoidnom artritisu tokom 104 sedmice. Po završetku prve 104 sedmice, 497 pacijenata uključeno je u otvoreni produžetak studije, u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svake dvije sedmice tokom perioda do 10 godina.

RA studije VI i VII su procjenjivale 60 pacijenata sa umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom uzrasta ≥ 18 godina. Uključeni pacijenti su bili ili trenutni korisnici adalimumaba u dozi od 40 mg/0,8 ml koji su ocijenili svoj prosječni bol na mjestu injekcije kao najmanje 3 cm (na vizuelno analognoj skali (VAS) od 0-10 cm) ili su bili subjekti koji su prvi put uzimali adalimumab 40 mg/0,8 ml. Pacijenti su randomizirani da primaju jednu dozu adalimumaba u dozi od 40 mg/0,8 ml ili adalimumab u dozi od 40 mg/0,4 ml, nakon čega je uslijedila jedna injekcija suprotnog tretmana u sljedećoj dozi.

Primarni parametar praćenja u RA studijama I, II i III i sekundarni parametar praćenja u RA studiji IV je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor u 24. ili 26. sedmici. Primarni parametar praćenja u RA studiji V je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 50 odgovor u sedmici 52. RA studije III i V su imale dodatni parametar praćenja u sedmici 52 u zaustavljanju progresije bolesti (kao što je primećeno na

rentgenskim snimcima). RA studija III je takođe imala primarni parametar praćenja u promijeni kvaliteta života. Primarni parametar praćenja u RA studijama VI i VII bio je bol na mjestu injekcije neposredno nakon injekcije, mjereno vizuelnom analognom skalom (VAS) od 0-10 cm.

ACR odgovor

Procenat pacijenata liječenih adalimumabom koji su postigli ACR 20, 50 i 70 odgovor je bio stalan tokom RA studija I, II i III. Rezultati primjene doze od 40 mg svake druge sedmice su prikazani u Tabeli 5.

Tabela 5. ACR odgovori u placebo-kontrolisanim studijama (procenat pacijenata)

Odgovor	Studija RA Ia **		Studija RA IIa **		Studija RA IIIa **	
	Placebo/MTX ^c n=60	adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	adalimumab ^b n=113	Placebo/MTX ^c n=200	adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20 6 mjeseci 12 mjeseci	13,3 % NA	65,1% NA	19,1% NA	46,0% NA	29,5% 24,0%	63,3% 58,9%
ACR 50 6 mjeseci 12 mjeseci	6,7% NA	52,4% NA	8,2% NA	22,1% NA	9,5% 9,5%	39,1% 41,5 %
ACR 70 6 mjeseci 12 mjeseci	3,3% NA	23,8% NA	1,8% NA	12,4% NA	2,5% 4,5%	20,8% 23,2%

^a. RA Studija I nakon sedmice 24, RA Studija II nakon sedmice 26, RA Studija III nakon sedmice 24 i nakon sedmice 52

^b. 40 mg lijeka adalimumab primenjenog svake druge sedmice

^c. MTX=metotreksat

**p<0,01, adalimumab vs. placebo

U RA studijama I - IV sve pojedinačne komponente za kriterijum ACR odgovora (broj osjetljivih i otečenih zglobova, procjena ljekara i pacijenta o aktivnosti bolesti i bolu, skor indeksa onesposobljenosti (HAQ) i nivo CRP-a (mg/dL) su bili poboljšani nakon 24 ili 26 sedmica primjene adalimumaba u odnosu na placebo. U RA studiji III ova poboljšanja su se zadržala tokom 52 sedmice.

U otvorenom produžetku RA III studije, većina pacijenata sa postignutim ACR odgovorom održala je odgovor i tokom 10 godina. Od ukupno 207 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala adalimumab 40 mg svake druge sedmice, 114 pacijenata nastavilo je da prima adalimumab u dozi od 40 mg svake druge sedmice tokom 5 godina. Među ovim pacijentima, 86 (75,4%) pacijenata imalo je ACR 20 odgovor; 72 (63,2%) pacijenta imalo je ACR 50 odgovor i 41 (36%) pacijent imao je ACR 70 odgovor. Od ukupno 207, 81 pacijent je nastavio da prima adalimumab u dozi od 40 mg svake druge sedmice tokom 10 godina. Među ovim pacijentima, 64 (79%) pacijenata imalo je ACR 20 odgovor; 56 (69,1%) pacijenata imalo je ACR 50 odgovor i 43 (53,1%) pacijenta imalo je ACR 70 odgovor.

U RA studiji IV ACR 20 odgovor pacijenata liječenih adalimumabom uz standardnu terapiju je bio statistički značajno bolji od pacijenata liječenih placebom plus standardna terapija (p < 0,001).

U RA studiji I-IV pacijenti liječeni adalimumabom postigli su statistički značajan ACR 20 i ACR 50 odgovor u poređenju sa placebom već jednu do dve sedmice nakon započete terapije.

U RA studiji V sa pacijentima koji su imali reumatoidni artritis u ranoj fazi, a prethodno nisu primali metotreksat, kombinovana terapija adalimumaba i metotreksata dovela je do bržeg i značajno većeg ACR odgovora u sedmici 52, nego monoterapija metotreksatom i monoterapija adalimumabom, i odgovor se održao do 104. sedmice (vidjeti Tabelu 6).

Tabela 6. ACR odgovori u studiji RA V (procenat pacijenata)

Odgovor	MTX n=257	adalimumab n = 274	adalimumab/ MTX n = 268	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
ACR 20						
sedmica 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
sedmica 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						
sedmica 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
sedmica 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
sedmica 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
sedmica 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,846
a. p-vrijednost je iz uporednog poređenja monoterapije metotreksatom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat upotrebom Mann-Whitney U testa. b. p-vrijednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat upotrebom Mann-Whitney U testa. c. p-vrijednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom upotrebom Mann-Whitney U testa.						

U otvorenom produžetku RA studije V, stope ACR odgovora održale su se tokom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 pacijenta randomizovana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge sedmice, njih 170 je nastavilo liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge sedmice tokom 10 godina. Među njima, 154 pacijenata (90,6%) je imalo odgovor ACR 20, 127 pacijenata (74,7%) je imalo odgovor ACR 50, a 102 pacijenta (60,0%) je imalo odgovor ACR 70.

Nakon 52. sedmice, 42,9% pacijenata koji su primali adalimumab/metotreksat kombinovanu terapiju postiglo je kliničku remisiju (DAS28 (CRP) < 2,6) u poređenju sa 20,6% pacijenata koji su primali monoterapiju metotreksatom i 23,4% pacijenata koji su primali monoterapiju adalimumabom. Adalimumab/metotreksat kombinovana terapija je bila klinički i statistički superiornija u odnosu na metotreksat ($p<0,001$) i monoterapiju adalimumabom ($p<0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti kod pacijenata sa nedavno dijagnostifikovanim umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom. Ovaj odgovor je u obe grupe pacijenata koje su primale monoterapiju bio sličan ($p=0,447$).

Od 342 ispitanika, inicijalno randomizovanih za monoterapiju adalimumabom ili za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata, koji su ušli u otvoreni produžetak studije, njih 171 je završilo desetogodišnje liječenje adalimumabom. Među njima, kod 109 ispitanika (63,7%) stopa kliničke remisije je zadržana tokom 10 godina.

Radiografski odgovor

U RA studiji III, u kojoj su pacijenti koji su primali adalimumab bili sa prosječnim trajanjem reumatoidnog artritisa od približno 11 godina, strukturna oštećenja zglobova su procijenjena radiografski i izražena kao promjena u modifikovanom ukupnom Sharp skor (engl. *Total Sharp Score* - TSS) i njegovim komponentama, skor erozija i skor suženja zglobnog prostora. Pacijenti koji su primali adalimumab/metotreksat pokazali su značajno manju radiografsku progresiju nego pacijenti koji su primali samo metotreksat tokom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tabelu 7).

Podaci iz otvorenog produžetka RA kliničke studije faze III ukazuju da se smanjenje u brzini progresije strukturnih oštećenja održalo tokom 8 i 10 godina u podgrupi pacijenata. Nakon 8 godina, kod 81 od 207 pacijenata liječenih adalimumabom 40 mg svake druge sedmice rađena je radiografska evaluacija. Među njima, 48 pacijenata je bilo bez progresije strukturnog oštećenja, definisano kao promjena mTSS od 0,5 ili manje. Nakon 10 godina, kod 79 od 207 pacijenata liječenih adalimumabom 40 mg svake druge sedmice rađena je radiografska evaluacija. Među njima, 40 pacijenata je bilo bez progresije strukturnog oštećenja, definisano kao promjena mTSS od 0,5 ili manje.

Tabela 7. Srednje radiografske promene tokom 12 mjeseci u RA studiji III

	Placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg svake druge sedmice	Placebo/MTX adalimumab /MTX (95% Interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
Ukupni Sharp skor	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	<0,001 ^c
Skor erozija	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	<0,001
JSN ^d skor	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a. metotreksat

^b. 95% interval pouzdanosti za razlike u promjeni skorova između metotreksata i adalimumaba.

^c. Zasnovano na analizi poretka

^d. Suženje zglobnog prostora

U RA studiji V, strukturna oštećenja zglobova su procijenjena radiografski i izražena kao promjena u modifikovanom ukupnom Sharp skor (vidjeti Tabelu 8).

Tabela 8. Srednje radiografske promene nakon 52 sedmice u RA studiji V

	MTX n=257 (95% interval pouzdanosti)	adalimumab n=274 (95% interval pouzdanosti)	adalimumab /MTX n=268 (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost ^a	p-vrijednost ^b	p-vrijednost ^c
Ukupni Sharp skor	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Skor erozija	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN skor	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a. p-vrijednost je iz uporednog poređenja monoterapije metotreksatom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat korišćenjem Mann-Whitney U testa.

^b. p-vrijednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat korišćenjem Mann-Whitney U testa.

^c. p-vrijednost je iz uporednog poređenja adalimumab monoterapije i metotreksat monoterapije korišćenjem Mann-Whitney U testa.

Nakon 52 sedmice i 104 sedmice terapije, procenat pacijenata bez progresije (promjena od početne vrijednosti u modifikovanom ukupnom Sharp skor $\leq 0,5$) je bio značajno veći sa kombinovanom terapijom adalimumab/metotreksat (63,8% odnosno 61,2%) u poređenju sa monoterapijom metotreksatom (37,4% odnosno 33,5%, $p < 0,001$) i monoterapijom adalimumabom (50,7%, $p < 0,002$ odnosno 44,5%, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku RA studije V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbira bodova prema modifikovanoj Sharp-ovoj skali od početka ispitivanja do godine 10 iznosila je 10,8 kod pacijenata inicijalno randomizovanih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 kod pacijenata inicijalno randomizovanih za monoterapiju adalimumabom i 3,9 kod pacijenata inicijalno randomizovanih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udeo pacijenata bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvalitet života i fizička funkcija

Kvalitet života povezan sa zdravljem i fizička funkcija su procijenjeni upotrebom indeksa onesposobljenosti iz Upitnika procjene zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*-HAQ) u četiri originalna, adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja, koja su imala prethodno određen parametar praćenja u 52. sedmici u RA studiji III. Sve doze/režimi doziranja adalimumaba u sve četiri studije pokazuju statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti iz HAQ od početka do mjeseca 6 u poređenju sa placebo, a i u RA studiji III je isto primećeno u 52. sedmici. Rezultati Kratke ankete zdravlja (engl. *Short Form Health Survey*-SF 36) za sve doze/režime doziranja adalimumaba u sve četiri studije podržavaju ove nalaze, sa statistički značajnim skorovima rezimea fizičkih komponenti (engl. *Physical Component Summary*-PCS), kao i statistički značajnim skorovima bola i vitalnosti za dozu od 40 mg svake druge sedmice. Statistički značajno smanjenje malaksalosti mereno funkcionalnom procjenom skorova terapije hroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-FACIT) primećeno je u sve tri studije u kojima je i procjenjivano (RA studije I, III, IV).

U RA studiji III kod većine pacijenata kod kojih je postignuto poboljšanje fizičke funkcije i koji su nastavili liječenje, poboljšanje se zadržalo do sedmice 520 (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvaliteta života je mjereno do sedmice 156 (36 mjeseci) i poboljšanje je održavano do tog vremena.

U RA studiji V, poboljšanje HAQ indeksa onesposobljenosti i fizičkih komponenti SF 36 pokazalo je značajno poboljšanje ($p < 0,001$) u kombinovanoj terapiji adalimumab/metotreksat naspram monoterapije metotreksatom i monoterapije adalimumabom nakon 52 sedmice, što se održalo do kraja 104. sedmice. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije su se održala tokom 10 godina liječenja.

Bol na mjestu primjene injekcije

Za objedinjene unakrsne studije RA VI i VII, uočena je statistički značajna razlika za bol na mjestu primjene injekcije neposredno nakon doziranja 40 mg/0,8 ml adalimumaba i 40 mg/0,4 ml adalimumaba (srednji VAS od 3,7 cm u poređenju sa 1,2 cm, na skali od 0 -10 cm, $p < 0,001$). Ovo je predstavljalo srednje smanjenje bola na mjestu primjene injekcije za 84%.

Psorijaza

Bezbjednost i efikasnost adalimumaba ispitivani su kod odraslih pacijenata sa hroničnom plak psorijazom (zahvaćeno $\geq 10\%$ površine tela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomizovanim, dvostruko-slijepim studijama. 73% pacijenata uključenih u studije psorijaze I i II prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Bezbjednost i efikasnost adalimumaba su takođe ispitivane kod odraslih pacijenata sa srednjim do teškim oblikom hronične plak psorijaze sa udruženom psorijazom na šakama i/ili stopalima, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomizovanoj, dvostruko slijepoj studiji (studija psorijaze III).

Studija psorijaze I (REVEAL) ispitivala je 1212 pacijenata unutar tri terapijska perioda. U periodu A, pacijenti su primali placebo ili adalimumab u inicijalnoj dozi od 80 mg praćeno dozom od 40 mg svake druge sedmice sa početkom sedmicu dana posle inicijalne doze. Posle 16 sedmica terapije, pacijenti koji su postigli PASI 75 odgovor (poboljšanje PASI skora od najmanje 75% u odnosu na preterapijsko stanje), ušli su u period B tokom koga su, u okviru otvorenog dizajna studije primali 40 mg adalimumaba svake druge sedmice. Pacijenti koji su održali odgovor $\geq$ PASI 75 u 33. sedmici, a primarno su randomizovani na aktivnu terapiju u periodu A, rerandomizovani su u periodu C da prime adalimumab 40 mg svake druge sedmice ili placebo tokom dodatnih 19 sedmica. U svim terapijskim grupama, srednji preterapijski PASI skor je bio 18,9, a preterapijski PGA skor (engl. *Physician's Global Assessment*) je bio od „umjerenog” (53% uključenih pacijenata) do „teškog” (41%) i „veoma teškog” (6%).

Studija psorijaze II (CHAMPION) poredila je efikasnost i bezbjednost adalimumaba vs. metotreksat (MTX) i placebo kod 271 pacijenta. Pacijenti su primili placebo, inicijalnu dozu MTX 7,5 mg, a zatim u rastućoj dozi do 12. sedmice sa maksimalnom dozom 25 mg ili adalimumab, inicijalna doza 80 mg, a zatim 40 mg svake druge sedmice (početak sedmicu dana posle inicijalne doze) tokom 16 sedmica. Nema podataka o primjeni adalimumaba i metotreksata duže od 16 sedmica. Pacijentima na MTX koji su postigli $\geq$ PASI 50 odgovor posle 8 sedmica i/ili 12 sedmica nije dalje povećavana doza MTX. U svim terapijskim grupama, srednji preterapijski PASI skor je bio 19,7, a preterapijski PGA skor (engl. *Physician's Global Assessment*) je bio od „blagog” ($< 1\%$), „umjerenog” (48%) do „teškog” (46%) i „veoma teškog” (6%).

Pacijenti koji su učestvovali u svim studijama psorijaze faze 2 i faze 3 mogli su biti izabrani da učestvuju u otvorenoj produženoj studiji, u kojoj je adalimumab primenjivan još najmanje 108 sedmica.

U studijama psorijaze I i II primarni parametar praćenja bio je procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor posle 16 sedmica u odnosu na početak terapije (vidjeti Tabele 9 i 10).

Tabela 9. Studija psorijaze I (REVEAL) - rezultati efikasnosti nakon 16. sedmica terapije

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 ^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b

PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) ^b
a. Procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor, izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru		
b. p<0,001, adalimumab vs. placebo		

Tabela 10. Studija psorijaze II (CHAMPION) - rezultati efikasnosti nakon 16. sedmica terapije

	Placebo N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N=108 n (%)
≥ 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: bez bolesti/ minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}
a. p<0,001, adalimumab vs. placebo			
b. p<0,001, adalimumab vs. metotreksat			
c. p<0,01, adalimumab vs. placebo			
d. p<0,05, adalimumab vs. metotreksat			

U studiji psorijaze I, 28% pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor i bili re-randomizovani na placebo u 33. sedmici u poređenju sa 5% u grupi koja je nastavila terapiju adalimumabom (p< 0,001) imalo je tzv. "gubitak adekvatnog odgovora" (PASI skor posle 33. sedmice i tokom ili prije 52. sedmice: < PASI 50 odgovor u odnosu na preterapijsko stanje sa minimum 6 jedinica povećanja PASI skora u odnosu na 33. sedmicu). U grupi pacijenata koji su izgubili adekvatan odgovor nakon re-randomizacije na placebo, a koji su zatim uključeni u otvoreni produžetak studije i primali adalimumab, 38% (25/66) i 55% (36/66) su ponovo postigli PASI 75 odgovor posle 12, odnosno 24 sedmice terapije.

Ukupno 233 pacijenta koji su postigli PASI 75 odgovor u sedmici 16 i sedmici 33 primalo je kontinuiranu terapiju adalimumabom tokom 52 sedmice u studiji psorijaze I, i nastavilo je da prima adalimumab u produžetku studije otvorenog dizajna. Stopa odgovora „bez bolesti” ili „minimalno” na PASI 75 i PGA kod ovih pacijenata bila je 74,7% odnosno 59,0%, nakon dodatnih 108 sedmica terapije sa otvorenim dizajnom (ukupno 160 sedmica). Svi pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog neželjenih dejstava, nedostatka efikasnosti, ili kojima je doza povećavana, smatrani su pacijentima kod kojih nije bilo odgovora na terapiju. Za njih je analiza PASI 75 i PGA za stopu odgovora „bez bolesti” ili „minimalno” nakon dodatnih 108 sedmica otvorene terapije (ukupno 160 sedmica) dala rezultate 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno 347 pacijenata sa stabilnim odgovorom učestvovalo je u procjeni prekida i ponovnog liječenja u produžetku studije otvorenog dizajna. U vremenu kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se vremenom vratili uz medijanu vremena do relapsa oko 5 mjeseci (smanjenje do umjerenog ili lošeg PGA). Ni kod jednog pacijenta se nije javilo povratno dejstvo tokom prekida terapije. Ukupno 76,5% (218/285) pacijenata koji su započeli sa ponovnim liječenjem imalo je „bez bolesti” ili „minimalan” PGA odgovor nakon 16 sedmica ponovnog liječenja, bez obzira na to da li su imali recidiv tokom prekida terapije (69,1% [123/178] i 88,8% [95/107] kod pacijenata koji su imali, odnosno koji nisu imali recidiv tokom prekida terapije). Uočen je sličan bezbednosni profil tokom ponovnog liječenja i liječenja prije prekida terapije.

Značajno poboljšanje u 16. sedmici u odnosu na početno stanje, kada se poredi sa placebom (studija I i II) i MTX (studija II) je pokazano u DLQI (engl. *Dermatology Life Quality Index*). U studiji I takođe je zabeleženo značajno poboljšanje, u odnosu na placebo, fizičkih i mentalnih komponenti ukupnog skora SF-36 upitnika.

U produžetku studije otvorenog dizajna, za pacijente čija je doza povećana sa 40 mg svake druge sedmice na 40 mg svake sedmice zbog PASI odgovora ispod 50%, odgovor PASI 75 je postignut u 12. sedmici kod 26,4% (92/349) pacijenata i u 24. sedmici kod 37,8% (132/349) pacijenata.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) upoređivale su se efikasnost i bezbjednost adalimumaba u odnosu na placebo kod 72 pacijenta sa umerenim do teškim oblikom hronične plak psorijaze i psorijazom na šakama i/ili stopalima. Pacijenti su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a zatim po 40 mg svake druge sedmice (počevši sedmicu dana nakon početne doze) ili placebo tokom 16 sedmica. U 16. sedmici, statistički značajno veći udeo pacijenata koji su primali adalimumab postigao je PGA rezultat „bez bolesti” ili „gotovo

bez bolesti” za šake i/ili stopala u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3%, [P=0,014]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV upoređivale su se efikasnost i bezbjednost adalimumaba u odnosu na placebo kod 217 odraslih pacijenata sa umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Pacijenti su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a zatim po 40 mg svake druge sedmice (počevši sedmicu dana nakon početne doze) ili placebo tokom 26 sedmica, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tokom dodatnih 26 sedmica. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modifikovani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), opštu procjenu psorijaze noktiju na rukama od strane ljekara (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) i indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tabelu 11).

Adalimumab je ostvario povoljan terapijski efekat kod pacijenata sa psorijazom noktiju i različitim stepenima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% pacijenata] i $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% pacijenata]).

Tabela 11. Ispitivanje Ps IV - Rezultati efikasnosti u 16., 26. i 52. sedmici

Parametar praćenja	16. sedmica Placebom kontrolisano		26. sedmica Placebom kontrolisano		52. sedmica Otvoreno
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N=109	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stepena (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu nokitiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
a. p < 0,001, adalimumab vs. placebo					

Pacijenti liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u sedmici 26 u odnosu na placebo.

Gnojno zapaljenje znojnih žlijezda (Hidradenitis suppurativa)

Bezbjednost i efikasnost adalimumaba procjenjivale su se u randomizovanim, dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim ispitivanjima i jednom otvorenim produžetku ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*, HS) koji nisu podnosili sistemske antibiotike, koji su imali kontraindikacije za njihovu primjenu ili nisu postigli zadovoljavajući odgovor na liječenje sistemskim antibioticima tokom najmanje 3 mjeseca. Pacijenti u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadijuma II ili III prema *Hurley*-evoj klasifikaciji i najmanje 3 apscesa ili zapaljenjska nodusa.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 pacijenata tokom 2 perioda liječenja. Tokom perioda A pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u sedmici 0 i 80 mg u 2. sedmici, a zatim u dozi od 40 mg svake sedmice, počevši od 4. sedmice, pa sve do 11. sedmice. Tokom ispitivanja nije bila dopuštena istovremena primjena antibiotika. Nakon 12 sedmica terapije, pacijenti koji su tokom perioda A primali adalimumab ponovo su randomizovani u periodu B u jednu od 3 terapijske grupe (adalimumab u dozi od 40 mg svake sedmice, adalimumab u dozi od 40 mg svake druge sedmice ili placebo od sedmice 12. do 35. sedmice). Pacijentima koji su u periodu A bili randomizovani za primanje placeba je u periodu B dodijeljeno liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice.

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) procjenjivalo je 326 pacijenata tokom 2 perioda liječenja. Tokom perioda A pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u sedmici 0 i 80 mg u 2. sedmici, a zatim u dozi od 40 mg svake sedmice, počevši od sedmice 4, pa sve do sedmice 11. Tokom ispitivanja, 19,3% pacijenata nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 sedmica terapije, pacijenti koji su tokom perioda A primali adalimumab ponovo su randomizovani u

periodu B u jednu od 3 terapijske grupe (adalimumab u dozi od 40 mg svake sedmice, adalimumab u dozi od 40 mg svake druge sedmice ili placebo od sedmice 12 do sedmice 35). Pacijenti koji su u periodu A bili randomizovani za primanje placeba nastavili su da primaju placebo i u periodu B.

Pacijenti koji su učestvovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su učestvovati u otvorenom produžetku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svake sedmice u dozi od 40 mg. Srednja vrijednost izloženosti u cjelokupnoj populaciji liječenoj adalimumabom iznosila je 762 dana. Tokom sva 3 ispitivanja pacijenti su svakodnevno koristili antiseptični rastvor za lokalnu upotrebu.

Klinički odgovor

Smanjenje zapaljenjskih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocenjivali su se na osnovu kliničkog odgovora gnojnog zapaljenja znojnih žlijezda (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]; smanjenje ukupnog broja apscesa i zapaljenjskih nodusa za 50%, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost). Smanjenje kožnog bola uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda ocenjivalo se uz pomoć numeričke skale kod pacijenata koji su pri uključenju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na skali od 11 bodova.

U sedmici 12 HiSCR je postigao značajno veći udeo pacijenata liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. sedmici je značajno veći udio pacijenata u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožnog bola uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda (vidjeti Tabelu 12). Kod pacijenata liječenih adalimumabom rizik od pogoršanja bolesti značajno se smanjio tokom prvih 12 sedmica liječenja.

Tabela 12: Rezultati efikasnosti nakon 12 sedmica, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	placebo	adalimumab 40 mg svake sedmice	placebo	adalimumab 40 mg svake sedmice
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
Smanjenje kožnog bola za ≥30% ^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 naspram placeba
^a. Među svim randomizovanim pacijentima
^b. Među pacijentima sa procijenjenim početnim kožnim bolom uzrokovanim gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema numeričkoj skali od 0 - 10; 0 = bez kožnog bola, 10 = jako veliki kožni bol

Liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice značajno je smanjilo rizik od pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula. Približno dvostruko veći udeo pacijenata u grupi koja je u prvih 12 sedmica ispitivanja HS-I i HS-II primala placebo, u odnosu na one koji su liječeni adalimumabom, doživio je pogoršanje apscesa (23,0% u odnosu na 11,4%) i drenirajućih fistula (30,0% u odnosu na 13,9%).

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. sedmice u odnosu na placebo zabeležena su za kvalitet života vezan za zdravlje, specifičan za kožne bolesti, koji se određivao indeksom kvaliteta života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opšte zadovoljstvo pacijenata farmakološkim liječenjem, koje se određivalo upitnikom za procjenu zadovoljstva farmakološkim liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication* [TSQM]; ispitivanja HS-I i HS-II) i fizičko zdravlje, koje se određivalo na osnovu rezultata za cjelokupnu fizičku komponentu upitnika SF-36 (ispitivanje HS-I).

Među pacijentima koji su u 12. sedmici ostvarili bar djelimičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice, stopa HiSCR-a zabeležena u sedmici 36 bila je veća kod onih pacijenata koji su nastavili da primaju adalimumab svake sedmice nego kod pacijenata kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svake druge sedmice ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tabelu 13).

Tabela 13. Udeo pacijenata koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. sedmici nakon preraspodjele liječenja u 12. sedmici, do kada su primali adalimumab svake sedmice

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N = 70	Adalimumab 40 mg svake sedmice N = 70
Sedmica 24	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
Sedmica 36	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

a. Pacijenti koji su ostvarili bar djelimičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice nakon 12 sedmica liječenja.

b. Pacijenti koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterijume za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su da prekinu ispitivanja i vodili su se kao pacijenti bez odgovora

Među pacijentima koji su u 12. sedmici ostvarili bar djelimičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svake sedmice, stopa HiSCR-a u 48. sedmici iznosila je 68,3%, a u 96. sedmici 65,1%. Pri dugoročnijem liječenju adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice tokom 96 sedmica nisu otkriveni novi podaci povezani sa bezbjednošću.

Među pacijentima kojima je liječenje adalimumabom ukinuto nakon 12. sedmice u ispitivanjima HS-I i HS-II, stopa HiSCR-a zabeležena 12 sedmica nakon ponovnog uvođenja adalimumaba u dozi od 40 mg svake sedmice vratila se na nivoe slične onima prije prekida liječenja (56,0 %).

Crohn-ova bolest

Bezbjednost i efikasnost adalimumaba ispitivane su u randomizovanim, dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim studijama na preko 1500 pacijenata sa umjereno do izrazito aktivnom Crohn-ovom bolešću (engl. *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) ≥ 220 i ≤ 450). Istovremena primjena stabilnih doza aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatornih lijekova bila je dozvoljena, pa je 80% pacijenata nastavilo da uzima bar jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definisana kao CDAI < 150) ispitivana je u dva ispitivanja, CD studija I (CLASSIC I) i CD studija II (GAIN). U CD studiji I, 299 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju TNF antagonistima randomizovano je u 4 terapijske grupe: placebo u nultoj sedmici i posle 2 sedmice, 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 80 mg posle 2 sedmice, 80 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 40 mg posle 2 sedmice i 40 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 20 mg posle 2 sedmice. U CD studiji II, 325 pacijenata kod kojih je odgovor prestao ili koji nisu reagovali na terapiju infliksimabom randomizovano je u dvije grupe: jedna grupa koja je primala 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 80 mg adalimumaba dvije sedmice kasnije, i druga grupa koja je primala placebo u istom periodu. Pacijenti kod kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljeg toka istraživanja, i stoga nisu bili dalje evaluirani.

Održavanje kliničke remisije ispitivano je u CD studiji III (CHARM), u kojoj je 854 pacijenata primilo 80 mg adalimumaba u nultoj sedmici, a 40 mg dvije sedmice kasnije. U 4. sedmici pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale 40 mg adalimumaba svake sedmice, 40 mg adalimumaba svake druge sedmice ili placebo tokom 56 sedmica. Pacijenti sa kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI ≥ 70) u 4. sedmici stratifikovani su i analizirani odvojeno od pacijenata bez kliničkog odgovora u 4. sedmici. Dozvoljeno je smanjenje doze kortikosteroida nakon 8 sedmica.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u CD studiji I i CD studiji II prikazani su u Tabeli 14.

Tabela 14. Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (procenat pacijenata)

	CD studija I: pacijenti koji nisu ranije primali infliksimab			CD studija II: pacijenti koji su primali infliksimab	
	Placebo N=74	Adalimumab 80/40 mg N = 75	Adalimumab 160/80 mg N = 76	Placebo N=166	Adalimumab 160/80 mg N = 159
Sedmica 4					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p-vrijednosti odnose se na poređenje adalimumaba i placeba

*p < 0,001

** p < 0,01

Slične stope remisije do 8. sedmice uočene su za grupe koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg, a stopa neželjenih dejstava bila je veća u grupi 160/80 mg.

U CD studiji III, u 4. sedmici, 58% pacijenata (499/854) imalo je klinički odgovor i uključeno je u primarnu analizu. 48% pacijenata koji su imali klinički odgovor u 4. sedmici već je ranije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stopa kliničkog odgovora nalaze se u Tabeli 15. Klinička remisija se održala relativno konstantnom bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

Hospitalizacije i hirurške intervencije povezane sa bolešću bile su statistički značajno smanjenje prilikom terapije adalimumabom u poređenju sa placeboom u 56. sedmici.

Tabela 15. Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (procenat pacijenata)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice	Adalimumab 40 mg svake sedmice
Sedmica 26	N=170	N=172	N=157
Klinička remisija	17%	40%*	47%*
Klinički odgovor (CR-100)	27%	52%*	52%*
Pacijenti u remisiji bez upotrebe steroida ≥ 90 dana ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Sedmica 56	N=170	N=172	N=157
Klinička remisija	12%	36%*	41%*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41%*	48%*
Pacijenti u remisiji bez upotrebe steroida ≥ 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 poređenje adalimumaba i placeba, upareno poređenje udela

** p < 0,02 poređenje adalimumaba i placeba, upareno poređenje udela

^a samo oni koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među pacijentima koji u 4. sedmici nisu imali klinički odgovor, 43% pacijenata koji su primali adalimumab imalo je klinički odgovor do 12. sedmice u odnosu na 30% u grupi pacijenata koji su uzimali placebo. Ovi rezultati ukazuju na to da neki pacijenti koji nisu odgovorili na terapiju do 4- sedmice, imaju koristi ukoliko se terapija nastavi do 12. sedmice. Produženje terapije duže od 12 sedmica nije dalo bolji klinički rezultat (vidjeti odjeljak 4.2).

117/276 pacijenata u CD studiji I i 272/777 pacijenata u CD studiji II i III su praćeni tokom najmanje 3 godine u otvorenom delu terapije adalimumabom. 88, odnosno 189 pacijenata je i dalje bilo u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CD-100) je održan kod 102, odnosno 233 pacijenta.

Kvalitet života

U CD studiji I i CD studiji II u 4. sedmici kod pacijenata koji su randomizovani da primaju adalimumab 80/40 mg i 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o zapaljenjskoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory bowel disease questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na grupu pacijenata koji su uzimali placebo. U CD studiji III, grupe pacijenata koje su uzimale adalimumab imale su u sedmicama 26 i 56 bolje rezultate od grupe koja je uzimala placebo.

Ulcerozni kolitis

Bezbednost i efikasnost višestrukih doza adalimumaba ispitivana je u randomizovanim, dvostruko slijepim, placebo-kontrolisanim studijama, kod odraslih pacijenata sa umjereno do izrazito aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo skor od 6-12, uz vrijednost endoskopskog subskora od 2-3).

U studiji UC-I, 390 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizovano da primi ili placebo u nultoj sedmici i posle 2 sedmice, odnosno adalimumab 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg posle 2 sedmice, ili adalimumab 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg posle 2 sedmice. Nakon 2. sedmice, pacijenti iz obe

grupe koji su primali adalimumab, nastavili su da primaju dozu od 40 mg adalimumaba na svake dve sedmice. Klinička remisija (definisana kao Mayo skor ≤ 2 bez subskora > 1) mjerena je u 8. sedmici.

U studiji UC-II, 248 pacijenata je primilo 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici, 80 mg nakon 2 sedmice, a zatim 40 mg svake druge sedmice, dok je 246 pacijenata primalo placebo. Klinička remisija je mjerena u 8. sedmici, a održavanje remisije u 52. sedmici.

Kod pacijenata koji su primili indukcionu dozu adalimumaba od 160/80 mg postignut je statistički značajno veći procenat kliničke remisije u odnosu na placebo, u 8. sedmici, u studiji UC-I (18% odnosno 9%, $p=0,031$) i u studiji UC-II (17% odnosno 9%, $p=0,019$). U studiji UC-II, 21/41 (51%) pacijenata liječenih adalimumabom koji su bili u remisiji u 8. sedmici, održalo je remisiju i u 52. sedmici.

Rezultati za ukupnu populaciju pacijenata u studiji UC-II prikazani su u Tabeli 16.

Tabela 16. Odgovor, remisija i zacijeljenje mukoze u studiji UC-II (procenat pacijenata)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice
52. sedmica	N=246	N=248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Zacijeljenje mukoze	15%	25%*
Remisija bez steroida ≥ 90 dana ^a	6%	13%*
	(N=140)	(N=150)
8. i 52. sedmica		
Održavan odgovor	12%	24%**
Održavana remisija	4%	8%*
Održavano zacijeljenje mukoze	11%	19%*

Klinička remisija je postignuta ako je Mayo skor ≤ 2 bez subskora > 1 ;

Klinički odgovor je postignut ukoliko je smanjenje Mayo skora u odnosu na početnu vrijednost ≥ 3 poena i $\geq 30\%$ uz smanjenje subskora rektalnog krvarenja ($RBS \geq 1$) ili apsolutne vrijednosti RBS od 0 ili 1;

* $p < 0,05$ za poređenje adalimumab vs. placebo

** $p < 0,001$ za poređenje adalimumab vs. placebo

^a procenat onih ispitanika koji su primali kortikosteroide na početku studije

Kod onih pacijenata koji su imali odgovor u 8. sedmici, 47% je imalo odgovor, 29% je bilo u remisiji, u 41% slučajeva je došlo do zacijeljenja mukoze, dok je u 52. sedmici 20% bilo u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana.

Kod približno 40% pacijenata u studiji UC-II prethodna terapija infliksimabom nije bila uspješna. Efikasnost adalimumaba kod ovih pacijenata bila je manja u poređenju sa pacijentima koji prethodno nisu primali antiTNF terapiju. Među pacijentima kod kojih je prethodna primjena anti-TNF terapije bila bezuspješna, remisiju u 52. sedmici dostiglo je 3% pacijenata koji su primali placebo i 10% pacijenata koji su primali adalimumab.

Pacijenti iz studija UC I i UC II imali su opciju za prelaz u otvoren, dugoročni produžetak studije (UC-III). Nakon trogodišnje primjene adalimumaba, 75% (301/402) pacijenata je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema parcijalnom Mayo-skoru.

Stopa hospitalizacija

Tokom 52 sedmice studija UC-I i UC-II, primećene su niže stope hospitalizacija svih uzroka, kao i hospitalizacija uzrokovanih ulceroznim kolitisom, za pacijente liječene adalimumabom u odnosu na placebo grupu. Broj hospitalizacija svih uzroka kod pacijenata liječenih adalimumabom bio je 0,18 po pacijent-godini u odnosu na 0,26 po pacijent-godini u placebo grupi, dok su odgovarajuće vrijednosti kod hospitalizacija uzrokovanih ulceroznim kolitisom iznosile 0,12 po pacijent-godini u odnosu na 0,22 po pacijent-godini.

Kvalitet života

U studiji UC-II, liječenje adalimumabom dovelo je do poboljšanja rezultata u upitniku o zapaljenjskoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ).

Uveitis

Bezbjednost i efikasnost adalimumaba procenjavani su kod odraslih pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući pacijente sa izolovanim anteriornim uveitisom, u dva randomizovana, dvostruko maskirana, placebo kontrolisana ispitivanja (UV I i II). Pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svake druge sedmice, počevši sedmicu dana nakon početne doze. Bila je dozvoljena istovremena primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I procenjivalo je 217 pacijenata sa aktivnim uveitisom uprkos liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi pacijenti su pri uključivanju u ispitivanje 2 sedmice primali standardizovanu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postepeno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. sedmice.

Ispitivanje UV II evaluiralo je 226 pacijenata sa neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno hronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postepeno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. sedmice.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u oba ispitivanja bio je „vrijeme do neuspjeha liječenja“. Neuspjeh liječenja definisao se višekomponentnim ishodom zasnovanim na zapaljenjskim horioretinalnim i/ili zapaljenjskim retinalnim vaskularnim lezijama, stepenu u odnosu na broj ćelija u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber* [AC] *cell grade*), stepenu zamućenja staklastog tela (engl. *vitreous haze* [VH] *grade*) i najboljoj korigovanoj ošttrini vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Pacijenti koji su završili studije UV I i UV II zadovoljavali su kriterijum da budu uključeni u nekontrolisani dugoročni produžetak studije sa prvobitno planiranim trajanjem od 78 sedmica. Pacijentima je bilo dozvoljeno da nastave sa uzimanjem ispitivanog lijeka nakon 78. sedmice dok ne dobiju pristup adalimumabu.

Klinički odgovor

Rezultati iz oba ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja kod pacijenata liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tabelu 17). Oba ispitivanja su pokazala rano i održano dejstvo adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 1).

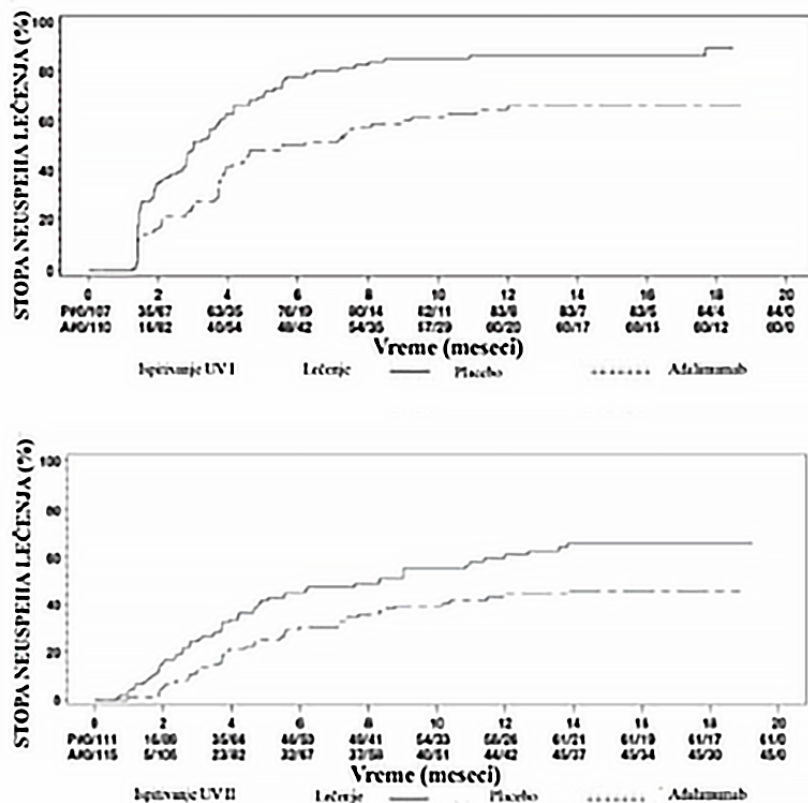
Tabela 17. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N(%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	p vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. sedmici ili nakon toga u ispitivanju UV I						
primarna analiza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. sedmici ili nakon toga u ispitivanju UV II						
primarna analiza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. sedmici ili nakon nje (ispitivanje UV I), odnosno u 2. sedmici ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

- a. HR za adalimumab u odnosu na placebo iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.
- b. Dvostrana p -vrijednost iz log rank testa.
- c. NP = ne može se procijeniti. Manje od polovine pacijenata pod rizikom imalo je događaj.

Slika 1: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. sedmici ili nakon toga (ispitivanje UV I) odnosno u 2. sedmici ili nakon toga (ispitivanje UV II)



Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj pacijenata pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj pacijenata pod rizikom).

U ispitivanju UV I primećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključenih u nekontrolisani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 60 ispitanika je smatrano nepodobnim (npr. kod njih su se razvile komplikacije kao posljedica dijabetične retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i zato nisu bili uključeni u primarnu analizu efikasnosti. Od preostalog 364 pacijenta, 269 ocjenjivih pacijenata (74%) učestvovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tokom 78 sedmica. Prema pristupu zasnovanom na zapaženim podacima, kod 216 (80,3%) pacijenta bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih inflamatornih lezija, stepen prema broju ćelija u prednjoj očnoj komori (engl. *anterior chamber [AC] cell grade*) $\leq 0,5 +$, stepen zamućenja staklastog tela (engl. *vitreous haze [VH] grade*) $\leq 0,5+$) uz istovremenu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je kod njih 178 (66,2%) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. sedmici najbolja korigovana oštrina vida (engl. *best corrected visual acuity, BCVA*) se ili poboljšala ili održala na istom nivou (pogoršanje za < 5 slova) kod 88,6% očiju. Podaci za period posle 78. sedmice bili su konzistentni sa ovim rezultatima, ali se broj ispitanika smanjio posle ovog perioda. Među pacijentima koji su prekinuli učešće u ispitivanju, njih 18% to je učinilo zbog neželjenih dejstava, a njih 8% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvalitet života

U oba klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 su se određivali ishodi s obzirom na funkcionisanje povezano sa vidom koje su prijavljivali pacijenti. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opšti vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I, kao i za opšti vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Efekti povezani sa vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su efekti na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno efekti na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Imunogenost

Tokom liječenja adalimumabom mogu se razviti antitijela na adalimumab. Stvaranje antitijela na adalimumab povezano je sa bržim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba. Nema očigledne korelacije između prisustva antitijela na adalimumab sa pojavom neželjenih događaja.

Pedijatrijska populacija

Gnojno zapaljenje znojnih žlijezda (Hidradenitis suppurativa) kod adolescenata

Nisu sprovedena klinička ispitivanja adalimumaba kod adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda. Efikasnost adalimumaba u liječenju adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda predviđa se na osnovu dokazane efikasnosti i povezanosti izloženosti i odgovora kod odraslih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda, kao i na vjerovatnoći da su tok bolesti, patofiziologija i efekti lijeka u suštini slični kao kod odraslih osoba pri istim nivoima izloženosti. Bezbjednost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda zasniva se na bezbednosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti odjeljak 5.2).

Crohn-ova bolest kod dece

Adalimumab je ispitivan u multicentričnoj, randomizovanoj, duplo-slijepoj kliničkoj studiji, dizajniranoj za evaluaciju efikasnosti i bezbjednosti indukciono terapije i terapije održavanja, u dozi koja zavisi od tjelesne mase (< 40 kg ili ≥ 40 kg) kod 192 pedijatrijska ispitanika, uzrasta između (i uključujući) 6 i 17 godina, sa umjerenim do teškim oblikom Crohn-ove bolesti, definisanim rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti kod dece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) >30. Ispitanici su prethodno morali imati neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju u liječenju Crohn-ove bolesti (uključujući kortikosteroide i/ili imunomodulator). Ispitanici su mogli biti i pacijenti koji su imali slabljenje odgovora na infliksimab ili ga nisu podnosili.

Svi ispitanici su primili otvorenu indukcionu terapiju u dozi u odnosu na svoju tjelesnu masu: pacijenti sa tjelesnom masom ≥ 40 kg primili su 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg nakon dvije sedmice, a ispitanici sa tjelesnom masom < 40 kg primili su 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg nakon dvije sedmice.

U 4. sedmici ispitanici su randomizovani 1:1 u odnosu na tjelesnu masu da bi nastavili da primaju nižu dozu ili standardnu dozu u terapiji održavanja, kao što je prikazano u Tabeli 18.

Tabela 18. Terapija održavanja

Tjelesna masa pacijenta	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svake druge sedmice	20 mg svake druge sedmice
≥ 40 kg	20 mg svake druge sedmice	40 mg svake druge sedmice

Rezultati efikasnosti

Primarni parametar praćenja bio je klinička remisija u 26. sedmici, definisana kao PCDAI skor ≤ 10. Klinička remisija i klinički odgovor (definisan kao redukcija PCDAI skora za najmanje 15 bodova od početne vrijednosti) prikazani su u Tabeli 19. Step en prekida upotrebe kortikosteroida i imunomodulatora prikazan je u Tabeli 20.

Tabela 19. Pedijatrijska CD studija PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza: 40/20 mg svake druge sedmice N=93	Niska doza: 20/10 mg svake druge sedmice N=95	p vrijednost*
Sedmica 26			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
Sedmica 52			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

*p vrijednost poređenja standardne doze u odnosu na nisku dozu

Tabela 20. Pedijatrijska CD studija Prekid upotrebe kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza: 40/20 mg svake druge sedmice	Niska doza: 20/10 mg svake druge sedmice	p vrijednost ¹
Prekid kortikosteroida	N=33	N=38	
26. sedmica	84,8%	65,8%	0,066
52. sedmica	69,7%	60,5%	0,420
Prekid imunomodulatora²	N=60	N=57	
52. sedmica	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N=15	N=21	
26. sedmica	46,7%	38,1%	0,608
52. sedmica	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u odnosu na nisku dozu

² imunosupresivna terapija mogla je biti prekinuta samo u 26. sedmici ili nakon 26 sedmice ukoliko je kod ispitanika ispunjen kriterijum za klinički odgovor

³ definisana kao zatvaranje svih fistula koje su bile drenirane na početku studije, tokom najmanje 2 uzastopne posjete nakon početka liječenja

Statistički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase i rasta, u odnosu na početne vrijednosti, uočeno je u obe grupe ispitanika, u 26. sedmici i u 52. sedmici.

Statistički i klinički značajno poboljšanje parametara kvaliteta života (uključujući IMPACT III), u odnosu na početne vrijednosti, takođe je primećeno u obe ispitivane grupe pacijenata.

Sto pacijenata (n=100) iz ispitivanja pedijatrijskih pacijenata sa Crohn-ovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je otvoreni dugotrajan produžetak ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 pacijenata koji su ostali u ispitivanju i dalje je bilo u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) pacijenata nastavilo da ima klinički odgovor prema PCDAI.

Ulcerozni colitis kod dece

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procijenjena je u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slijepom ispitivanju kod 93 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 5 do 17 godina sa umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3 poena, potvrđeno centralno očitanim rezultatima endoskopije) koji su imali neadekvatan odgovor ili intoleranciju na konvencionalnu terapiju. . Oko 16% bolesnika u ispitivanju nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a. Onim bolesnicima koji su primali kortikosteroide pri uključivanju u studiju bilo je dozvoljeno postepeno smanjenje doze kortikosteroida nakon 4. sedmice.

U indukcionom periodu studije, 77 bolesnika je randomizovano u odnosu 3:2 da primaju dvostruko slijepi tretman adalimumabom sa indukcionom dozom od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj i 1. sedmici, i 1,2

mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici; ili dozom indukcije od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici, placebo u 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici. Obe grupe su primale 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. i 6. sedmici. Nakon izmjene i dopune dizajna studije, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcionu period studije primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u induktivnoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj i 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici.

U 8. sedmici, 62 pacijenta koji su pokazali klinički odgovor prema djelimičnom Mayo rezultatu (eng. *partial Mayo Score* (PMS); definisan kao smanjenje PMS ≥ 2 poena i $\geq 30\%$ od početne vrijednosti) su podjednako randomizovani da primaju dvostruko slijepi tretman održavanja sa adalimumabom u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice, ili dozu održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice. Prije izmjene i dopune dizajna studije, 12 dodatnih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor prema PMS su randomizovani da primaju placebo, ali nisu uključeni u potvrdnu analizu efikasnosti.

Pogoršanje bolesti je definisano kao povećanje PMS od najmanje 3 poena (za pacijente sa PMS od 0 do 2 u 8. sedmici), za najmanje 2 poena (za pacijente sa PMS od 3 do 4 u 8. sedmici) ili za najmanje 1 poen (za pacijente sa PMS- od 5 do 6 u 8. sedmici).

Pacijenti koji su ispunili kriterijume za pogoršanje bolesti u 12. sedmici ili posle su randomizovani da primaju reindukcionu dozu od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) ili dozu od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) i nakon toga nastavili su da primaju odgovarajuću dozu održavanja.

Rezultati efikasnosti

Koprimaryne mere ishoda studije bile su klinička remisija prema PMS (definisana kao PMS ≤ 2 i bez pojedinačnih podrezultata > 1) u 8. sedmici i klinička remisija po FMS (eng. *Full Mayo Score*) (definisana kao Mayo ocena ≤ 2 i bez pojedinačnih podrezultata > 1) u 52. sedmici kod pacijenata koji su postigli klinički odgovor po PMS u 8. sedmici.

Stope kliničke remisije po PMS u 8. sedmici za pacijente u svakoj od dvostruko slijepih indukcionih grupa za adalimumab su predstavljene u tabeli 21.

Tabela 21. Klinička remisija po PMS nakon 8 sedmica

	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultoj sedmici / placebo u 1. sedmici N=30	Adalimumab^{b, c} Maksimalno 160 mg u nultoj i 1. sedmici N=47
Klinička remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici, placebo u 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj i 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno od 80 mg) u 2. sedmici

^c Ne uključujući otvorenu indukcionu dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj i 1. sedmici i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici

Napomena 1: Obe indukcione grupe su primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. i 6. sedmici

Napomena 2: Smatralo se da pacijenti sa vrijednostima koje nedostaju u 8. sedmici nisu ispunili cilj

U 52. sedmici, klinička remisija prema FMS kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici, klinički odgovor prema FMS (definisano kao smanjenje Mayo skora ≥ 3 poena i $\geq 30\%$ od početne vrijednosti) kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici, zarastanje sluzokože (definisano kao podskor Mayo endoskopije ≤ 1) kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici, klinička remisija prema FMS kod bolesnika u remisiji u 8. sedmici i proporcija ispitanika koji su postigli remisiju bez upotrebe kortikosteroida prema FMS u 8. sedmici su procijenjeni kod pacijenata koji su primali dvostruko slijepe doze održavanja adalimumaba, sa maksimalnom dozom od 40 mg svake druge sedmice (0,6 mg /kg) i maksimalnom dozom od 40 mg svake sedmice (0,6 mg/kg) (tabela 22).

Tabela 22: Rezultati efikasnosti u 52.sedmici

	Adalimumab^a Maksimalno 40 mg svake druge sedmice N=31	Adalimumab^b Maksimalno 40 mg svake sedmice N=31
Klinička remisija prema PMS kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinički odgovor prema PMS kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)
Zaliječenje mukoze kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici prema PMS	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinička remisija kod bolesnika u remisiji u 8. sedmici prema PMS	9/21 (42,9%)	10/22 (45,5%)
Remisija bez kortikosteroida kod bolesnika sa odgovorom u 8. sedmici prema PMS ^x	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice

^b Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice

^c Kod pacijenata koji su istovremeno primali kortikosteroide na početku

Napomena: Pacijenti sa vrijednostima koje nedostaju u 52. sedmici ili koji su randomizovani na terapiju reindukcije ili terapiju održavanja smatrani su onima koji nisu dostigli odgovor u 52. sedmici

Dodatne istraživačke mjere efikasnosti uključivale su klinički odgovor prema indeksu aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa (eng. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* - PUCAI) (definisan kao smanjenje rezultata PUCAI ≥ 20 poena u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI (definisana kao PUCAI < 10) u 8. i 52. sedmici (Tabela 23).

Tabela 23: Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI

	8. sedmica	
	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultoj sedmici / placebo u 1.sedmici N=30	Adalimumab^{b,c} Maksimalno 160 mg u nultoj i 1.sedmici N=47
Klinička remisija prema PUCAI	10/30 (33,3%)	22/47 (46,8%)
Klinički odgovor prema PUCAI	15/30 (50,0%)	32/47 (68,1%)
	52. sedmica	
	Adalimumab^d Maksimalno 40 mg svake druge sedmice N=31	Adalimumab^e Maksimalno 40 mg svake sedmice N=31
Klinička remisija prema PUCAI kod bolesnika sa odgovorom prema PMS u 8. sedmici	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinički odgovor prema PUCAI kod bolesnika sa odgovorom prema PMS u 8. sedmici	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici, placebo u 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj i 1. sedmici, i 1,2 mg/kg (maksimalno od 80 mg) u 2. sedmici

^c Ne uključujući indukcionu dozu adalimumaba u otvorenoj studiji od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u 0. i 1. sedmici i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici

^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice

° Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice

Napomena 1: Obe indukcijske grupe su primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. i 6. sedmici

Napomena 2: Smatralo se da pacijenti sa vrijednostima koje nedostaju u 8. sedmici nisu ispunili krajnje ciljeve

Napomena 3: Pacijenti sa nedostajućim vrijednostima u 52. sedmici ili koji su randomizovani da primaju terapiju reindukcije ili terapiju održavanja smatrani su onima koji nisu ispunili krajnje ciljeve u 52. sedmici.

Među bolesnicima koji su liječeni lijekom adalimumab i koji su primili ponovno indukcijsko liječenje tokom perioda održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema FMS u 52. Sedmici.

Kvalitet života

Za grupe liječene adalimumabom klinički značajna poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost primjećena su u IMPACT III i u rezultatima upitnika o radnoj produktivnosti i smetnjama u radu (eng. *Work Productivity and Activity Impairment* - WPAI) kojeg su popunjavali negovatelji.

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrijednosti je primjećeno za grupe liječene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase (BMI) u odnosu na početnu vrijednost je primjećeno za ispitanike na visokoj dozi održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/ kg) svake sedmice.

Pedijatrijski uveitis

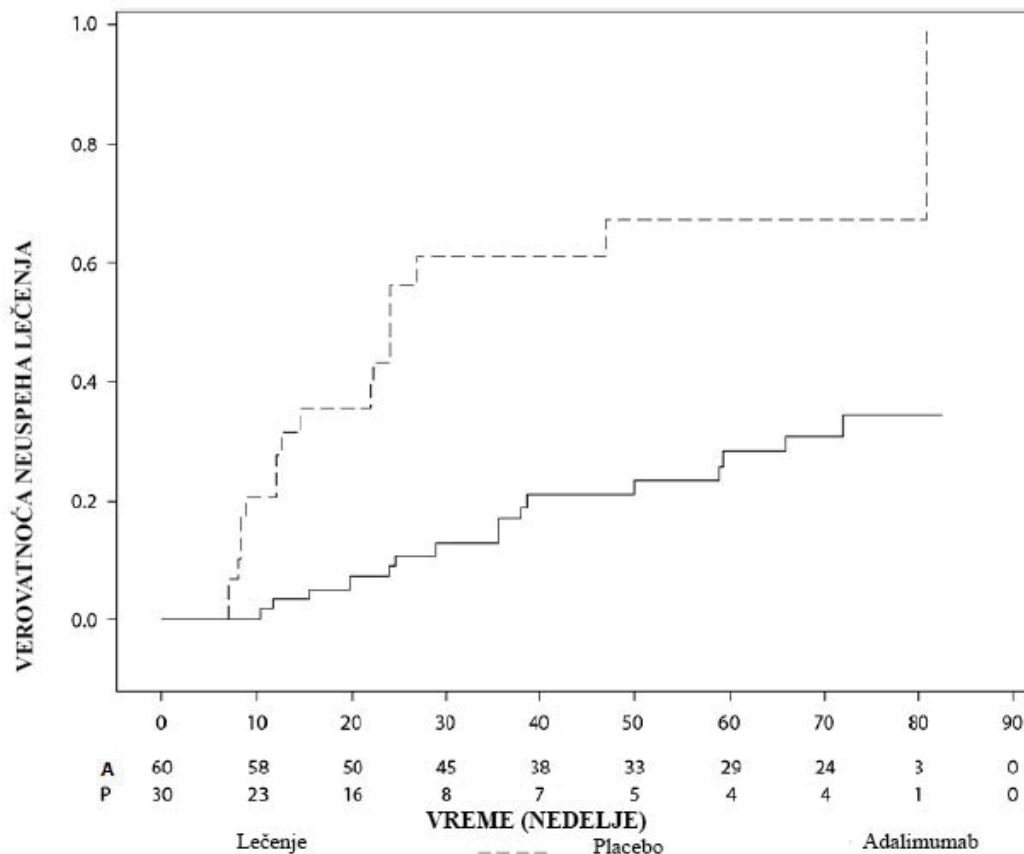
Bezbjednost i efikasnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomizovanom, dvostruko maskiranom, kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 90 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan sa JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 sedmica liječenja metotreksatom. Pacijenti su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne mase < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne mase ≥ 30 kg) svake druge sedmice u kombinaciji sa metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarni parametar praćenja bilo je „vrijeme do neuspjeha liječenja“. Kriterijumi koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja zapaljenja oka, djelimično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih propratnih očnih bolesti ili pogoršanje propratnih očnih bolesti, nedopuštena istovremena primjena drugih lijekova, kao i prekid liječenja na duži period.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odložio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2, $P < 0,0001$ iz log-rank testa). Medijan vremena do neuspjeha lečenja iznosio je 24,1 sedmicu kod ispitanika koji su primali placebo, dok se kod ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha lečenja došlo kod manje od polovine tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje odnos rizika (engl. *Hazard ratio*) (HR (= 0,25 [95% CI: 0,12; 0,49])).

Slika 2: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa kod dece



Napomena: P = Placebo (broj pacijenata pod rizikom); A = Adalimumab (broj pacijenata pod rizikom)

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Nakon subkutane primjene pojedinačne doze od 40 mg, adalimumab se sporo resorbuje i raspodjeljuje, a maksimalne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba je procijenjena u tri studije sprovedene sa referentnim proizvodom nakon pojedinačne subkutane doze od 40 mg, i iznosila je 64%. Nakon pojedinačne intravenske doze u rasponu od 0,25 do 10 mg/kg koncentracije su bile dozno proporcionalne. Nakon doze od 0,5 mg/kg (~40 mg), raspon klirensa je iznosio od 11 do 15 mL/h, volumen distribucije (V_{ss}) u opsegu od 5 do 6 litara i srednje poluvrijeme eliminacije u terminalnoj fazi iznosilo je približno dvije sedmice. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tečnosti kod nekoliko pacijenata sa reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracije u serumu.

Nakon subkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge sedmice kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom (RA), srednja vrijednost najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže je bila približno 5 mikrograma/mL (bez istovremene primjene metotreksata) i 8 do 9 mikrograma/mL (uz istovremenu primjenu metotreksata). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom srazmerno dozi nakon subkutane primjene 20, 40 i 80 mg svake dvije sedmice, odnosno svake sedmice.

Kod odraslih pacijenata sa psorijazom, srednja vrijednost minimalne koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 mikrograma/mL tokom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svake druge sedmice.

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u 2. sedmici kod odraslih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda (hidradenitis suppurativa), najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. sedmici iznosile su približno 7 do 8 mikrograma/mL. Kada se adalimumab primjenjivao u dozi od 40 mg svake sedmice, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 12. do 36. sedmice iznosila je približno 8 do 10 mikrograma/mL.

Izloženost adalimumabu kod adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda (*Hidradenitis suppurativa*) predviđena je uz pomoć farmakokinetičkog modelovanja i simulacije na osnovu farmakokinetike u drugim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, Crohn-ova bolest kod dece i artritis povezan sa entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda je 40 mg svake druge sedmice. Budući da veličina tela može uticati na izloženost adalimumabu, adolescenti sa većom tjelesnom masom kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od primjene preporučene doze za odrasle od 40 mg svake sedmice.

Tokom perioda indukcije kod pacijenata sa Crohn-ovom bolešću nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba nulte sedmice i zatim 40 mg adalimumaba u drugoj sedmici postignute su najniže koncentracije adalimumaba u serumu od oko 5,5 mikrograma/mL. Nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba nulte sedmice i zatim 80 mg adalimumaba u drugoj sedmici postignute su najniže koncentracije adalimumaba u serumu od oko 12 mikrograma/mL tokom perioda indukcije. Kod pacijenata sa Crohn-ovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg adalimumaba svake druge sedmice prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu bila je oko 7 mikrograma/mL.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom Crohn-ove bolesti, indukciona doza u otvorenoj studiji bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultoj sedmici i drugoj sedmici, u zavisnosti od granične vrijednosti za tjelesnu masu od 40 kg. U 4. sedmici, pacijenti su randomizovani 1:1, da bi primali ili standardnu dozu (40/20 mg svake druge sedmice) ili nisku dozu (20/10 mg svake druge sedmice), na osnovu tjelesne mase, kao terapiju održavanja. Srednja vrijednost ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu nakon 4 sedmice bila je $15,7 \pm 6,6$ mikrograma/mL kod pacijenata sa tjelesnom masom ≥ 40 kg (160/80 mg), i $10,6 \pm 6,1$ mikrograma/mL kod pacijenata sa tjelesnom masom < 40 kg (80/40 mg).

Kod pacijenata koji su ostali na svojoj randomizovanoj terapiji, prosječne koncentracije ($\pm$ SD) adalimumaba u serumu nakon 52 sedmice bile su $9,5 \pm 5,6$ mikrograma/mL u grupi koja je primala standardnu dozu, i $3,5 \pm 2,2$ mikrograma/mL u grupi koja je primala nisku dozu. Prosječne koncentracije su održane kod pacijenata koji su nastavili da primaju adalimumab terapiju svake druge sedmice tokom 52 sedmice. Kod pacijenata kod kojih je doza povećana sa svake dvije sedmice na svaku sedmicu, prosječna koncentracija ($\pm$ SD) adalimumaba u serumu nakon 52 sedmice bila je $15,3 \pm 11,4$ mikrograma/mL (40/20 mg sedmično) i $6,7 \pm 3,5$ mikrograma/mL (20/10 mg sedmično).

Tokom perioda indukcije kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba nulte sedmice i druge doze od 80 mg adalimumaba u drugoj sedmici postignute su najniže koncentracije adalimumaba u serumu od oko 12 mikrograma/mL. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge sedmice, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8 mikrograma/mL.

Nakon subkutane primjene doze prilagođene tjelesnoj težini od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice pedijatrijskim pacijentima sa ulceroznim kolitisom, srednja minimalna koncentracija adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u serumu bila je $5,01 \pm 3,28$ mg/ml u 52. sedmici. Za pacijente koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice, srednja ($\pm$ SD) minimalna koncentracija adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u serumu bila je $15,7 \pm 5,60$ mg/ml u 52. sedmici.

Kod odraslih pacijenata sa uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultoj sedmici nakon čega slijedi 40 mg svake druge sedmice, počevši od 1. sedmice, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 - 10 mikrograma/mL.

Izloženost adalimumabu kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom predviđena je uz pomoć populacionog farmakokinetičkog modelovanja i simulacije na osnovu farmakokinetike u drugim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, Crohn-ova bolest kod dece i artritis povezan sa entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze kod dece uzrasta < 6 godina. Predviđene izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacionim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim modelovanjem i simulacijom predviđena je uporediva izloženost adalimumabu i efikasnost kod pacijenata liječenih sa 80 mg svake druge sedmice i onih liječenih sa 40 mg svake sedmice (uključujući odrasle pacijente s reumatoidnim artritisom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda, ulceroznim kolitisom, Crohn-ovom bolešću ili psorijazom, pacijente sa

adolescentnim gnojnim zapaljenjem znojnih žlijezda, i pedijatrijske pacijente ≥ 40 kg sa Crohn-ovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na terapiju u pedijatrijskoj populaciji

Na osnovu podataka iz kliničkih studija kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim sa entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovina maksimalne vjerovatnoće za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 mikrograma/mL (95% CI: 1 - 6 mikrograma/mL).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje između koncentracije adalimumaba i njegove efikasnosti kod pedijatrijskih pacijenata sa teškom hroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. Sa povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno' u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 mikrograma/mL (95% CI: 0,4 - 47,6 odnosno 1,9 - 10,5).

Eliminacija

Populacione farmakokinetičke analize na osnovu podataka dobijenih kod više od 1300 pacijenata sa reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava sa tjelesnom masom pacijenta. Nakon prilagođavanja doze prema tjelesnoj masi, čini se da pol i starost pacijenata imaju minimalno dejstvo na klirens adalimumaba. Primećeno je da su koncentracije slobodnog adalimumaba u serumu (onog koji nije vezan za antitijela na adalimumab) niže kod pacijenata sa mjerljivim koncentracijama antitijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Pretklinički podaci otkrivaju da ne postoji poseban rizik za ljude na osnovu studija toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponavljane doze i genotoksičnosti.

Studije embrio-fetalne razvojne toksičnosti/razvojne perinatalne studije su obavljene na makaki majmunima sa 0,30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna/grupa) i ukazuju da ne postoje dokazi o štetnosti adalimumaba za fetus. Studije karcinogenosti i sve standardne procjene postnatalne toksičnosti i toksičnosti na reproduktivni sistem nisu obavljene sa adalimumabom, usljed nedostatka odgovarajućeg modela za antitijela sa ograničenom ukrštenom reaktivnošću TNF glodara, i razvoju neutrališućih antitijela glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid;
Saharoza;
Polisorbat 80;
Voda za injekcije;
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

6.2. Inkompatibilnost

Usljed nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C do 8°C). Ne zamrzavati. Čuvajte napunjeni injekcioni špric u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Pojedinačni napunjeni injekcioni špric se može čuvati na temperaturi najviše do 25°C tokom perioda do najviše 30 dana. Ukoliko se ne iskoristi u periodu od 30 dana, napunjeni injekcioni špric je potrebno ukloniti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

HUKYNDRA 80 mg/0,8 mL rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

0,8 mL rastvora za injekciju u napunjenom špricu stakla (tip I) sa fiksno postavljenom iglom (vel. 29 gauge), klipom (bromobutil guma), držačem za prste i poklopcem za iglu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan napunjeni injekcioni špric upakovan u blister, jedan alkoholni tupfer i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Detaljne instrukcije za primjenu date su u Uputstvu za pacijenta u odjeljku 7, „Uputstvo za upotrebu“.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

Proizvođač (administrativno sjedište)

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel
Njemačka

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Ivers-Lee CSM GmbH
Marie-Curie-Str.8
79539 Lörrach,
Njemačka

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 101
Island

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HUKYNDRA, 80 mg/0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 1 napunjeni injekcioni špric: 04-07.3-1-9410/22 od 05.06.2023.

Revizija teksta: 19.02.2025.

