

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

### 1. NAZIV LIJEKA

Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj šprici  
Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenom penu

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hulio 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj šprici  
Jedna napunjena šprica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Hulio 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj penu  
Jedan napunjeni pen s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko antitijelo koje se proizvodi u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna napunjena šprica ili napunjeni pen sadrži 38,2 mg sorbitola (E420).  
Za detaljan spisak pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj šprici  
Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenom penu

Bistra ili lagano opalescentna, bezbojna do blijedo smeđkasto-žuta otopina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Hulio je indiciran za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi kod odraslih bolesnika kod kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tok bolesti, uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

Hulio se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

Radiološke su pretrage pokazale da adalimumab usporava brzinu progresije oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

##### Juvenilni idiopatski artritis

**Odobreno<sub>1</sub>**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

**Odobreno<sub>2</sub>**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

Hulio je, u kombinaciji s metotreksatom, indiciran za liječenje aktivnog poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa kod bolesnika u dobi od 2 godine i starijih kod kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tok bolesti (engl. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Hulio se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za efikasnost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitivan kod bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

Hulio je indiciran za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom kod bolesnika u dobi od 6 godina i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Hulio je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa kod odraslih osoba kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Hulio je indiciran za liječenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a kod odraslih, ali s objektivnim znakovima upale u obliku povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalaza magnetne rezonance (MRI), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

Hulio je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih bolesnika kod kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tok bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor. Pokazalo se da adalimumab smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerene radiološki kod bolesnika s poliartrikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1), te da popravljiva funkciju zglobova.

Psorijaza

Hulio je indiciran za liječenje umjerene do teške hronične plak psorijaze kod odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje.

Plak psorijaza kod djece

Hulio je indiciran za liječenje teške hronične plak psorijaze kod djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Hulio je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (acne inversa) kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

Hulio je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti kod odraslih bolesnika kod kojih, uprkos prethodnom potpunom i odgovarajućem toku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima, nije postignut odgovor ili kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana.

Crohnova bolest kod djece

Hulio je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti kod pedijatrijskih

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom ili u onih koji ne podnose ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

#### Ulcerozni kolitis

Hulio je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

#### Ulcerozni kolitis kod djece

Hulio je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući liječenje kortikosteroidima i/ili 6-merkaptopurinom (6-MP) ili azatioprinom (AZA), ili kod onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

#### Uveitis

Hulio je indiciran za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa kod odraslih bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili kod kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

#### Uveitis kod djece

Hulio je indiciran za liječenje hroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa kod djece u dobi od 2 godine i starije kod koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili kod kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Hulio moraju započeti i nadzirati ljekari specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Hulio indiciran. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Hulio (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom Hulio treba dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcija, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Hulio ako njihov ljekar procijeni da je to moguće provesti i uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tokom liječenja lijekom Hulio potrebno je prilagoditi ostalu istovremeno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

#### Doziranje

##### Reumatoidni artritis

Kod odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom preporučena doza lijeka Hulio iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svake dvije sedmice subkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom Hulio treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme liječenja lijekom Hulio može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova ili analgetika. Za informacije o istovremenoj primjeni s antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, kod nekih bolesnika kod kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom Hulio u dozi od 40 mg, svaku drugu sedmicu možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaku sedmicu ili 80 mg svaku drugu sedmicu.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 sedmica liječenja. Ako se unutar tog perioda ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

bolesnika.

### Prekid terapije

Možda će biti potrebno prekinuti terapiju, primjerice prije hirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije.

Dostupni podaci upućuju na to da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže rezultiralo jednako jakim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida terapije.

Ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a, te psorijatični artritis  
Kod bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, te kod bolesnika s psorijatičnim artritisom preporučena doza lijeka Hulio iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svake dvije sedmice subkutanom injekcijom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 sedmica liječenja. Ako se unutar tog perioda ne postigne terapijski odgovor, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

### Psorijaza

Kod odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Hulio je 80 mg subkutano, nakon čega slijedi 40 mg subkutano svake dvije sedmice, počevši jednu sedmicu nakon početne doze.

U slučaju da ni nakon 16 sedmica nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Kod bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na Hulio u dozi od 40 mg svake druge sedmice nakon 16 sedmica, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi od 40 mg jednom sedmično ili 80 mg svake druge sedmice kod bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doziranja (vidjeti dio 5.1). Ako se s 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.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka Hulio za odrasle bolesnike s gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvi dan (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tokom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dvije sedmice kasnije, 15. dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Dvije sedmice kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tokom liječenja lijekom Hulio. Preporučuje se da bolesnik tokom liječenja lijekom Hulio svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

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

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### Crohnova bolest

Preporučena indukcijska doza lijeka Hulio kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom

Crohnovom bolešću je 80 mg u nultoj sedmici, praćena dozom od 40 mg u drugoj sedmici. U slučaju

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultoj sedmici (primijenjenom u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana), a zatim 80 mg u drugoj sedmici (primijenjenom u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), uz napomenu da je rizik razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

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

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

Kod nekih bolesnika kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Hulio u dozi od 40 mg svake druge sedmice možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Hulio svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Nekim bolesnicima koji ne odgovore na terapiju do 4. sedmice, mogao bi koristiti nastavak terapije održavanja do 12. sedmice. U slučaju da ni u tom vremenskom periodu nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Ulcerozni kolitis

Preporučena indukcijska doza lijeka Hulio kod odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultoj sedmici (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugoj sedmici (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). 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 bolesnika kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Hulio u dozi od 40 mg svake druge sedmice, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Hulio svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2 - 8 sedmica liječenja. Kod bolesnika kod kojih u ovom period ne bude odgovora, liječenje lijekom Hulio ne treba nastaviti.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Uveitis

Preporučena doza lijeka Hulio kod odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svake druge sedmice, počevši sedam dana nakon početne doze. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom Hulio može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Doza istovremeno primijenjenih kortikosteroida može se postepeno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dvije sedmice nakon započinjanja liječenja lijekom Hulio.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina

Preporučena doza lijeka Hulio za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 i više godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tablica 1). Hulio se primjenjuje svake druge sedmice subkutanom injekcijom.

Tablica 1: Doza lijeka Hulio za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	20 mg svake druge sedmice
≥ 30 kg	40 mg svake druge sedmice

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 sedmica liječenja. Ako se unutar tog perioda ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Nema relevantne primjene adalimumaba kod bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka Hulio za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 i više godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tablica 2). Hulio se primjenjuje svake druge sedmice subkutanom injekcijom.

Tablica 2: Doza lijeka Hulio za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	20 mg svake druge sedmice
≥ 30 kg	40 mg svake druge sedmice

Adalimumab nije ispitivan kod bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba kod djece u indikacijama ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa

Plak psorijaza kod djece

Preporučena doza lijeka Hulio za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

na osnovu tjelesne težine (Tablica 3). Hulio se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Tablica 3: Doza lijeka Hulio za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svake druge sedmice, počevši sedamdana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svake druge sedmice, počevši sedam dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 sedmica, nastavak liječenja nakon tog perioda potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Hulio, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tokom srednjeg perioda od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba kod djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Adolescentni gnojni hidradenitis (u dobi od 12 i više godina, tjelesne težine najmanje 30 kg)

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba kod adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Doziranje adalimumaba kod tih bolesnika utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

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

Kod adolescentnih bolesnika kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Hulio 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 se nastaviti i tokom liječenja lijekom Hulio. Preporučuje se da bolesnik tokom liječenja lijekom Hulio svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, Hulio se kasnije po potrebi može ponovno uvesti.

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

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

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Crohnova bolest kod djece

Preporučena doza lijeka Hulio za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tablica 4). Hulio se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Tablica 4: Doza lijeka Hulio za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. sedmice
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg u nultoj sedmici i 20 mg u drugoj sedmici</li> </ul> <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici</li> </ul>	20 mg svake druge sedmice
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici</li> </ul> <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u drugoj sedmici</li> </ul>	40 mg svake druge sedmice

Bolesnici kod kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:

- < 40 kg: 20 mg svake sedmice
- ≥ 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 bolesnika.

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

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Ulcerozni kolitis kod djece

Preporučena doza lijeka Hulio za bolesnike s ulceroznim kolitisom u dobi od 6 do 17 godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tablica 5). Hulio se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 5: Doza lijeka Hulio za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Udarna doza	Doza održavanja počevši od 4. sedmice*
< 40 kg	80 mg u nultoj sedmici (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i 40 mg u drugoj sedmici (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)	40 mg svake druge sedmice
≥ 40 kg	160 mg u nultoj sedmici (primijenjeno u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tokom dva uzastopna dana) i 80 mg u drugoj sedmici (primijenjeno u	80 mg svake druge sedmice

	obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)	
--	--	--

\* Pedijatrijski bolesnici koji navršše 18 godina dok uzimaju lijek Hulio trebali bi nastaviti primati propisanu dozu održavanja

Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijskog odgovora unutar 8 sedmica, nastavak liječenja nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primjene lijeka Hulio kod djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Hulio može biti dostupan u različitim jačinama i/ili oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Uveitis kod djece

Preporučena doza lijeka Hulio za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tablica 6). Hulio se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Kod uveitisa kod djece, nema iskustva s liječenjem lijekom Hulio bez istovremenog liječenja metotreksatom.

Tablica 6: Doza lijeka Hulio za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	20 mg svake druge sedmice u kombinaciji s metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg svake druge sedmice u kombinaciji s metotreksatom

Kad se uvodi liječenje lijekom Hulio, može se primijeniti udarna doza od 40 mg za bolesnike tjelesne težine < 30 kg ili 80 mg za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg sedam dana prije početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primjeni udarne doze lijeka Hulio kod djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba kod djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se svake godine ocijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Hulio može biti dostupan i u drugim oblicima pakovanja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Način primjene

Hulio se primjenjuje subkutanom injekcijom. Detaljne upute za primjenu nalaze se u Uputstvu za pacijente.

Dostupna je pedijatrijska bočica od 40 mg za pacijente koji moraju primijeniti manje od pune doze od 40 mg.

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4). Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno navesti u zdravstvenom kartonu bolesnika.

### Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF-a, bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom Hulio zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog perioda.

Liječenje lijekom Hulio ne smije se započeti kod bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući hronične ili lokalizovane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. Kod bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Hulio (vidjeti Druge oportunističke infekcije).

Bolesnike kod kojih se za vrijeme liječenja lijekom Hulio razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Hulio mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Ljekari trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Hulio kod bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili podležećim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija kod bolesnika, uključujući istovremenu primjenu immunosupresivnih lijekova.

### Ozbiljne infekcije

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

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

### Tuberkuloza

Kod bolesnika koji su primali adalimumab, prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvatale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom Hulio, sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog („latentnog”) oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje immunosupresivnim lijekovima. Kod svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom

za bolesnika. Pritom, ljekari koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo kod teško bolesnih ili imunokompromitovanih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Hulio (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konsultirati ljekara s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

Ako se dijagnosticira latentna tuberkuloza, prije početka liječenja lijekom Hulio mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Hulio kod bolesnika s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze uprkos negativnom nalazu na tuberkulozu i kod bolesnika s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi u kojih se ne

može utvrditi adekvatan tok liječenja.

**Odobreno**<sup>1</sup>  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

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

Bolesnike se mora upozoriti da se obrate ljekaru ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Hulio pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

#### Druge oportunističke infekcije

Kod bolesnika koji su primali adalimumab zabilježene su oportunističke infekcije, uključujući invazivne gljivične infekcije. Ove infekcije nisu uvijek bile prepoznate kod bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, što je rezultiralo kašnjenjem s primjerenim liječenjem i ponekad dovelo do smrtnog ishoda.

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

#### Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B kod bolesnika koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili hronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Hulio testirati na HBV infekciju. Kod bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet ljekara s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a kod kojih je nužna primjena lijeka Hulio, mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom cijelog trajanja terapije, te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a, u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a kod bolesnika koji su nositelji HBV-a.

Kod bolesnika kod kojih se javi reaktivacija HBV infekcije, mora se prekinuti liječenje lijekom Hulio i započeti učinkovita antivirusna terapija, uz odgovarajuće potporne mjere.

#### Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s 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-Barréov sindrom, propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Hulio kod bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima centralnog ili perifernog nervnog sistema; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Hulio. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema.

Kod bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Hulio i redovno tokom liječenja, kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema.

#### Alergijske reakcije

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

#### Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje nivoa imunoglobulina, niti promjene broja efektorskih T i

B ćelija, NK ćelija, monocita/makrofaga i neutrofila.

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

### Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, kod djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi 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 zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti kod djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

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

Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili kod bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja adalimumabom kod takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju opsežnu imunosupresivnu terapiju ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Hulio pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su također prijavljeni kod bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, kod bolesnika s umjerenom do teškom hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (HOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, kod bolesnika liječenih infliksimabom nego kod bolesnika u kontrolnoj grupi. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a kod bolesnika s HOPB-om, kao i kod bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utiče li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom kod kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim holangitisom) ili bolesnike 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 bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

### Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. Kod bolesnika liječenih adalimumabom, prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sistemu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate ljekaru ako se za vrijeme liječenja lijekom Hulio pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Hulio kod takvih bolesnika.

### Cijepljenje

Sličan odgovor antitijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe primijećen je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritismom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prenosu infekcije živim cjepivima kod bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije započinjanja liječenja adalimumabom.

Bolesnici koji primaju adalimumab mogu istovremeno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

### Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i kod bolesnika liječenih adalimumabom. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) hulo mora davati oprezno. Primjena lijeka Hulo je kontraindicirana kod bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom Hulo.

### Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Hulo mogu se razviti autoimuna antitijela. Uticaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Hulo razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na antitijela usmjerena protiv dvolančane DNK, liječenje lijekom Hulo ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

### Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tok bolesti ili antagonista TNF-a

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

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

### Hirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti hirurških zahvata kod bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluzivotu adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Hulo potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike kod bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

### Opstrukcija tankog crijeva

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

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je kod bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab kao

monoterapiju i u onih koji su istovremeno uzimali i metotreksat. Stvaranje antitijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem antitijela, povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinovano liječenje lijekom Hulio i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tok bolesti ili antagonista TNF-a”).

Kombinirano liječenje lijekom Hulio i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tok bolesti ili antagonista TNF-a”).

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi izričito se preporučuje da koriste odgovarajuću kontracepciju kako bi spriječile trudnoću te da je nastave koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka Hulio.

##### Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tokom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija kod novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tokom prvog tromjesečja, te 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (major) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritisom koje nisu primale liječenje (neprikladno OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprikladno 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 Crohnovu 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 (minor) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorođenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu uticati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi uticati na normalne imune odgovore novorođenčeta. Adalimumab se tokom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može preći preko posteljice u serum djece čije su majke tokom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

##### Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te 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 te imaju malu biorasploživost. Ne očekuju se učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad.

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

Stoga se adalimumab može primjenjivati tokom dojenja.

#### Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o uticaju adalimumaba na plodnost.

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama

Hulio može imati mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama. Nakon primjene lijeka Hulio mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan kod 9506 bolesnika u pivotalnim kontrolisanim i otvorenim ispitivanjima tokom perioda do 60 mjeseci ili duže. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću, te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), kao i oni s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolisana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tokom kontrolisanog perioda.

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

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sistemu.

Prijavljene su ozbiljne nuspojave za adalimumab. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab djeluju na imunološki system, te njihova primjena može uticati na obranu tijela od infekcija i raka. Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-ćelijski limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u centralnom i perifernom nervnom sistemu, te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

##### Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji kod pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima kod odraslih bolesnika.

##### Tablični prikaz nuspojava

Sljedeći spisak nuspojava temelji se na period iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijekau promet, a prikazane su ispod, u Tablici 7, prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najviša promijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvezdica (\*) u stupcu „Klasifikacija organskih sistema” znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 7: Nuspojave

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu

		virusom herpesa)
	Često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sistema (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom mycobacterium avium), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis <sup>1)</sup>
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe) <sup>*</sup>	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih ćelija), benigne neoplazme
	manje često	limfom <sup>**</sup> , neoplazme na solidnim organima (uključujući rak dojke, neoplazme na plućima i štitnjači), melanom <sup>**</sup>
	rijetko	leukemija <sup>1)</sup>
	nepoznato	hepatosplenični T-ćelijski limfom <sup>1)</sup> karcinom Merkelovih ćelija (neuroendokrini karcinom kože) <sup>1)</sup> Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sistema <sup>*</sup>	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema <sup>*</sup>	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	Sarkoidoza <sup>1)</sup> vaskulitis
	rijetko	anafilaksa <sup>1)</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišen nivo lipida
	često	hipokalijemija, povišen nivo mokraćne kiseline, abnormalan nivo natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji nervnog sistema <sup>*</sup>	vrlo često	Glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj <sup>1)</sup> , tremor,

		neuropatija,
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) <sup>1)</sup>
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	Diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	Vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	Tahikardija
	manje često	infarkt miokarda <sup>1)</sup> , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija <sup>1)</sup> , intersticijska bolest pluća, hronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralna efuzija <sup>1)</sup>
	rijetko	plućna fibroza <sup>1)</sup>
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sistemu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija <sup>1)</sup>
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišeni bilirubin
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B <sup>1)</sup> , autoimuni hepatitis <sup>1)</sup>
	nepoznato	zatajenje jetre <sup>1)</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) <sup>1)</sup> , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje, alopecija <sup>1)</sup> , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem <sup>1)</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1)</sup> , angioedem <sup>1)</sup> , kutani vaskulitis <sup>1)</sup> , lihenoidne kožne reakcije <sup>1)</sup>
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa <sup>1)</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje nivoa kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu <sup>1)</sup>
Poremećaji bubrega i	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija

mokraćnog sistema	manje često	Nokturija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene *	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija <sup>1</sup>
	manje često	Upala
Pretrage *	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produženje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoantitijela (uključujući antitijela na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

\* detaljnije informacije mogu se pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8

\*\* uključujući otvorene produžetke ispitivanja

1) uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnosni profil za bolesnike s gnojnim hidradenitisom liječenih adalimumabom jednom sedmično bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

#### Uveitis

Sigurnosni profil kod bolesnika s uveitisom liječenih adalimumabom svake druge sedmice bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

#### Opis odabranih nuspojava

##### Reakcije na mjestu primjene

U pivotalnim kontrolisanim ispitivanjima kod odraslih i djece, reakcije na mjestu primjene (eritem i/ili svrbež, krvarenje, bol ili oticanje) pojavile su se kod 12,9% bolesnika liječenih adalimumabom u poređenju sa 7,2% bolesnika koji su dobivali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Liječenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcija na mjestu primjene.

##### Infekcije

U pivotalnim kontrolisanim ispitivanjima kod odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini kod bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini kod bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sistema i sinusitisa. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

Incidenca ozbiljnih infekcija bila je 0,04 po bolesnik-godini kod bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 0,03 po bolesnik-godini kod onih koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek.

U kontrolisanim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba kod odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije), te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

##### Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

Kod 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tokom ispitivanja adalimumabom kod bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim s entezitismom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti ni kod 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1

bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba kod pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni kod 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom kod pedijatrijskih bolesnika s hroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene kod 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba kod pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene kod 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom kod pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontrolisanim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 sedmica kod odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene

su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95%) kod 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina kod 3444 bolesnika iz kontrolne grupe (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci kod bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj grupi bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina kod bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj grupi bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih ćelija javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina kod bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj grupi. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina kod bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj grupi.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja, te otvorenih produžetaka ispitivanja koji su u toku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od januara 2003. godine do decembra 2010. godine, pretežno kod bolesnika s reumatoidnim artritisom, stopa zloćudnih bolesti iz spontanijih prijava je približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Stope nemelanomskih tumora kože i limfoma iz spontanijih prijava bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod bolesnika liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

#### Autoantitijela

U ispitivanjima (I - V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih tačaka testirani na prisustvo autoantitijela. U tim ispitivanjima, kod 11,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1% bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih antitijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 sedmice primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su kod dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni kod jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u centralnom nervnom sistemu.

#### Hepatobilijarni događaji

U kontrolisanim ispitivanjima faze III, u kojima se adalimumab primjenjivao kod bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, s kontrolnim periodom koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 sedmice, povišenje nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je kod 3,7% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6% bolesnika iz kontrolne grupe.

U kontrolisanim ispitivanjima faze III, u kojima se adalimumab primjenjivao kod bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i kod bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježeno je kod 6,1% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3% bolesnika iz kontrolne grupe. Većinom je povišenje ALT-a

zabilježeno pri istovremenoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN u

ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao kod bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do < 4 godine.

U kontrolisanim ispitivanjima faze III, u kojima se adalimumab primjenjivao kod bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim periodom koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 sedmice, povišenje nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježeno je kod 0,9% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9% bolesnika iz kontrolne grupe.

U ispitivanju faze III adalimumaba kod pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo efikasnost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini, nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini, do 52 sedmice liječenja, povišenje ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN javilo se kod 2,6% (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istovremenoj terapiji imunosupresivima.

U kontrolisanim ispitivanjima faze III, u kojima se adalimumab primjenjivao kod bolesnika s plak psorijazom, s kontrolnim periodom koje je trajalo u rasponu od 12 do 24 sedmice, povišenja nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježena su kod 1,8% bolesnika liječenih adalimumabom i 1,8% bolesnika iz kontrolne grupe.

U ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom, nisu primijećena povišenja nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN.

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u 2. sedmici, a zatim 40 mg svake sedmice, počevši od 4. sedmice) kod bolesnika s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolni period u trajanju od 12 do 16 sedmica, povišenja nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježena su kod 0,3% bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6% bolesnika 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 bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 sedmica, uz medijan izloženosti od 166,5 dana kod bolesnika liječenih adalimumabom, te 105,0 dana kod bolesnika iz kontrolne grupe, povišenja nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježena su kod 2,4% bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4% bolesnika iz kontrolne grupe.

U kontrolisanom ispitivanju faze III adalimumaba kod pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procjenjivala efikasnost i sigurnost 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 indukcijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. sedmici i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici (N = 63) ili indukcijske doze 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 (N = 30), povišenje nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježeno je kod 1,1% (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim nivoima ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo se nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet, zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, kod bolesnika koji su primali adalimumab.

#### Istovremena primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima kod Crohnove bolesti kod odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidence nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samog adalimumaba.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o sigurnosnom 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 sigurnosnog 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: [www.almbih.gov.ba](http://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](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nisu primijećene 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. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). ATC kod: L04AB04

Hulio je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim ćelijskim TNF-receptorima p55 i p75.

Adalimumab također modulira biološke odgovore koje inducira ili regulira TNF, uključujući promjene u nivoima adhezijskih molekula koje su odgovorne za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1, i ICAM-1 s IC50 od 0,1 - 0,2 nM).

#### Farmakodinamički efekti

Nakon liječenja adalimumabom kod bolesnika s reumatoidnim artritismom, primijećeno je naglo snižavanje nivoa reaktanata akutne faze upale (C-reaktivni protein [CRP] i brzina sedimentacije eritrocita [SE]) i serumskih citokina (IL-6) u poređenju s početnim vrijednostima. Serumski nivo matriksnih metaloproteinaza (MMP-1 i MMP-3), koje uzrokuju preoblikovanje tkiva odgovorno za uništenje hrskavice, također su se smanjile nakon uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova hronične upale.

Kod bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitismom i gnojnim hidradenitismom primijećeno je naglo smanjenje nivoa CRP-a nakon liječenja adalimumabom. Kod bolesnika s Crohnovom bolešću primijećeno je smanjenje broja ćelija u debelom crijevu, koje eksprimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF $\alpha$ . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice kod bolesnika liječenih adalimumabom.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

##### Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je kod više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa (RA). Efikasnost i sigurnost adalimumaba ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontrolisanih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz period i do 120 mjeseci.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od 18 godina i starijih kod kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim

lijekom koji modificira tok bolesti nije bila uspješna, kod kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom sedmično i kod kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom sedmično. Bolesnici su svake druge sedmice, tokom 24 sedmice, dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih, kod kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tok bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se ili svake druge sedmice naizmjenično s placebo (jedna sedmica adalimumab, druga sedmica placebo) ili svake sedmice tokom 26 sedmica; placebo se primjenjivao svake sedmice tokom istog perioda. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tok bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi  $\geq 18$  godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom sedmično. Bolesnici su bili podijeljeni u tri grupe. Prva je dobivala injekcije placeba svake sedmice tokom 52 sedmice. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svake sedmice tokom 52 sedmice. Treća je grupa naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo injekcije (jednu sedmicu 40 mg adalimumaba, drugu sedmicu placebo). Po završetku prve 52 sedmice, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svake dvije sedmice do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost kod 636 bolesnika u dobi  $\geq 18$  godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uslovom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumice podijeljeni u dvije grupe, od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaku drugu sedmicu tokom 24 sedmice.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tokom 104 sedmice upoređivana je efikasnost kombinovanog liječenja (40 mg adalimumaba svake dvije sedmice /metotreksat), monoterapije adalimumaba (40 mg svake dvije sedmice), te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova, te brzinu progresije oštećenja zglobova kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prve 104 sedmice, 497 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svake dvije sedmice tokom perioda do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III, te sekundarni ishod ispitivanja RA IV, bio je postotak bolesnika kod kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 sedmicaa liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika kod kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 sedmice liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporevanje progresije bolesti (na osnovu radioloških nalaza) nakon 52 sedmice liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

#### ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom kod kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u grupi koja je dobivala 40 mg svake dvije sedmice prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8: ACR odgovori u ispitivanjima kontrolisanim placebo (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje RA I <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA II <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=63	Placebo n=110	Adalimumab <sup>b</sup> n=113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n=200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n=207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						

6 mjeseci	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 mjeseci	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

<sup>a</sup> Ispitivanje RA I nakon 24 sedmice, ispitivanje RA II nakon 26 sedmice, ispitivanje RA III nakon 24 sedmice i nakon 52 sedmice

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba primijenjenog svake druge sedmice

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\*  $p < 0.01$ , adalimumab u poređenju s placebom

U ispitivanjima RA I - IV, sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, ljekarska i bolesnikova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i nivoi CRP-a (mg/dl)) pokazale su poboljšanje nakon 24 ili 26 sedmica, u odnosu na placebo.

U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 sedmice.

Kod većine bolesnika je postignuti ACR odgovor održan u otvorenom produžetku ispitivanja RA III, kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svake dvije sedmice nastavilo je 114 od 207 bolesnika, koji su bili randomizirani u grupu koja je primala adalimumab 40 mg svake druge sedmice. Među njima je njih 86 (75,4%), 72 (63,2%) odnosno 41 (36%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina terapiju adalimumabom 40 mg svake dvije sedmice nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0%), 56 (69,1%) odnosno 43 (53,1%) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, ACR 20 odgovor kod bolesnika liječenih adalimumabom, uz standardnu njegu, bio je statistički značajno bolji nego kod bolesnika koji su primali placebo uz standardnu njegu ( $p < 0,001$ ).

U ispitivanjima RA I - IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50, u poređenju s placebom već jednu do dvije sedmice nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombinovanom primjenom adalimumaba i metotreksata tokom 52 sedmice, postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je tokom 104 sedmice liječenja (Tablica 9).

Tablica 9: ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)

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

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sporenim poređenjem monoterapije metotreksatom i kombinovane terapije adalimumabom i metotreksatom, uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sporenim poređenjem monoterapije adalimumabom i kombinovane terapije adalimumabom i metotreksatom, uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparenim poređenjem monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

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

Nakon 52 sedmice liječenja, klinička remisija postignuta je kod 42,9% bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 [CRP] < 2,6), u poređenju s 20,6% bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena lijeka adalimumab i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ( $p < 0,001$ ) i adalimumabom ( $p < 0,001$ ) u postizanju niske aktivnosti bolesti kod bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom.

Odgovor bolesnika u dvjema grupama, liječenim monoterapijom bio je sličan ( $p = 0,447$ ). Od 342 ispitanika, izvorno randomizirana za monoterapiju adalimumabom ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata, koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

#### Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa kod bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbira bodova prema modificiranoj Sharpovoj skali (engl. Total Sharp Score, TSS) i njenih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi kod bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego kod bolesnika liječenih samo metotreksatom tokom 6 i 12 mjeseci (vidjeti Tablicu 10).

Iz otvorenog produžetka ispitivanja RA III, vidi se da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja kod određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. Kod 81 od 207 bolesnika, koji su uzimali adalimumab 40 mg svake druge sedmice, učinjena je radiografska kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definisane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. Kod 79 od 207 bolesnika, koji su uzimali adalimumab 40 mg svake druge sedmice, učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 10: Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tokom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/ MTX <sup>a</sup>	Adalimumab/ MTX 40 mg svake dvije sedmice	Placebo/ MTX - Adalimumab/ MTX (95% interval pouzdanosti <sup>b</sup> )	p-vrijednost
ukupan zbir bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001 <sup>c</sup>
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN <sup>d</sup> rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3, 1,4)	0,002

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> razlike između metotreksata i adalimumaba, s obzirom na promjene ukupnog zbira bodova na nivou intervala pouzdanosti od 95%.

<sup>c</sup> na osnovu analize ranga

<sup>d</sup> suženje zglobnih prostora (engl. Joint Space Narrowing)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbira bodova prema Sharpu (Tablica 11).

Tablica 11: Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 sedmice u ispitivanju RA V

	MTX n=257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n=274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n=268 (95% interval pouzdanosti)	p-vrijednost <sup>a</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>	p-vrijednost <sup>c</sup>
ukupan zbir bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 - 7,3)	3,0 (1,7 - 4,3)	1,3 (0,5 - 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
rezultat za eroziju	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 rezultat	2,0 (1,2 - 2,8)	1,3 (0,5 - 2,1)	0,5 (0 - 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparenim poređenjem monoterapije metotreksatom i kombinovane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparenim poređenjem monoterapije adalimumabom i kombinovane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparenim poređenjem monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

Nakon 52 i 104 sedmice liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbira bodova prema Sharpu  $\leq 0,5$ ) bio je značajno veći u grupi liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8% odnosno 61,2%), u poređenju s grupom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37% odnosno 33,5%,  $p < 0,001$ ) i monoterapiju adalimumabom (50,7%,  $p < 0,002$  odnosno 44,5%,  $p < 0,001$ ).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V srednja vrijednost promjene ukupnog zbira bodova prema modificiranoj Sharpovoj skali, od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 kod bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 kod bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom, te 3,9 kod bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

#### Kvalitet života i fizička funkcija

Kvalitet života vezan uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. Health Assessment Questionnaire, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolisana klinička ispitivanja, što je ujedno bio i unaprijed određeni primarni ishod nakon 52 sedmice liječenja, u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ, s obzirom na početne vrijednosti, pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 sedmice u ispitivanju RA III. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. Short Form Health Survey, SF-36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. Physical Component Summary, PCS), te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svake druge sedmice. Statistički značajno smanjenje umora, prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije hroničnih bolesti (engl. Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy, FACIT), zabilježeno je u sva tri ispitivanja u

kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje, održano je poboljšanje tokom 520 sedmica (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. sedmice (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tokom tog perioda.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF-36 nakon 52 sedmice, bilo je veće kod bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ( $p < 0,001$ ) u poređenju s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tokom 104 sedmice liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tokom 10 godina liječenja.

**Aksijalni spondiloartritis  
Ankilozantni spondilitis (AS)**

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolisana ispitivanja kroz 24 sedmice ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice kod 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI] bila je 6,3 u svim grupama) koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 bolesnika (20,1%) istovremeno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti, a 37 bolesnika (9,4%) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja, slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svake druge sedmice dobivali 40 mg adalimumaba subkutano kroz dodatnih 28 sedmica. Ispitanici ( $n=215$ , 54,7%), koji nisu uspjeli postići ASAS 20 u 12., 16. ili 20. sedmici, ranije su prebačeni u otvoreni dio ispitivanja i dobivali su 40 mg adalimumaba subkutano svake druge sedmice. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja oni su se smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa kod bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugoj sedmici i održalo se 24 sedmice (Tablica 12).

Tablica 12: Efikasnost u placebom kontrolisanom ispitivanju kod AS a - ispitivanje I Smanjenje znakova i simptoma

Odgovor	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS <sup>a</sup> 20		
2. sedmica	16%	42% <sup>***</sup>
12. sedmica	21%	58% <sup>***</sup>
24. sedmica	19%	51% <sup>***</sup>
ASAS 50		
2. sedmica	3%	16% <sup>***</sup>
12. sedmica	10%	38% <sup>***</sup>
24. sedmica	11%	35% <sup>***</sup>
ASAS 70		
2. sedmica	0%	7% <sup>**</sup>
12. sedmica	5%	23% <sup>***</sup>
24. sedmica	8%	24% <sup>***</sup>
BASDAI <sup>b</sup> 50		
2. sedmica	4%	20% <sup>***</sup>
12. sedmica	16%	45% <sup>***</sup>
24. sedmica	15%	42% <sup>***</sup>

\*\*\* \*\*

Statistički značajno uz  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  za sva poređenja adalimumaba s placebom u 2., 12. i

24. sedmici

a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. Assessments in Ankylosing Spondylitis, ASAS)

b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Bolesnicima koji su primali adalimumab, kvalitet života se u 12. sedmici znatno popravio i održao do 24. sedmice, prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL).

Slični trendovi (ne svi statistički značajni) viđeni su i u manjem, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontrolisanom placebo AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

#### Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i efikasnost adalimumaba ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana ispitivanja, provedena kod bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (nr axSpA). U ispitivanju nr-axSpA I ocjenjivali su se bolesnici koji su imali aktivan nr-axSpA. U ispitivanju nr-axSpA II ocjenjivalo se ukidanje terapije kod bolesnika s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tokom otvorenog liječenja adalimumabom.

#### Ispitivanje nr axSpA I

Ispitivanje nr-axSpA I bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolisano ispitivanje u kojem se kroz 12 sedmica ispitivalo djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice kod 185 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti [engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI]) bila je 6,4 u grupi bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u grupi koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na  $\geq 1$  NSAIL-a ili ga nisu podnosili, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18%) istovremeno bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti, a 146 (79%) NSAIL-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svake druge sedmice dobivali 40 mg adalimumaba subkutano kroz dodatne 144 sedmice. Rezultati u 12. sedmici pokazali su značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA kod bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na placebo (Tablica 13).

Tablica 13: Efikasnost u placebo kontrolisanom ispitivanju nr-axSpA I

Dvostruko slijepo Odgovor u 12. sedmici	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS <sup>a</sup> 40	15%	36% <sup>***</sup>
ASAS 20	31%	52% <sup>**</sup>
ASAS 5/6	6%	31% <sup>***</sup>
ASAS djelomična remisija	5%	16% <sup>*</sup>
BASDAI <sup>b</sup> 50	15%	35% <sup>**</sup>
ASDAS <sup>c, d, e</sup>	-0,3	-1,0 <sup>***</sup>
ASDAS neaktivna bolest	4%	24% <sup>***</sup>
hs-CRP <sup>d, f, g</sup>	-0,3	-4,7 <sup>***</sup>
SPARCC <sup>h</sup> MR sakroilijakalnih zglobova <sup>d, i</sup>	-0,6	-3,2 <sup>**</sup>
SPARCC MR kičme <sup>d, j</sup>	-0,2	-1,8 <sup>**</sup>

a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. Assessment of Spondyloarthritis International Society)

b Bath indeks aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity

Score)

d Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti <sup>e</sup>

n=91 za placebo i n=87 za adalimumab

f C reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. high sensitivity C-Reactive Protein)(mg/l)

g n=73 za placebo i n=70 za adalimumab

h Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa (engl. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada)

i n=84 za placebo i adalimumab

j n=82 za placebo i n=85 za adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* Statistički značajno kod  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ , odnosno  $p < 0,05$ , za sva poređenja adalimumaba s placeboom.

U otvorenom produžetku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma održalo se uz terapiju adalimumabom do 156. sedmice.

Inhibicija upale

Među bolesnicima liječenima adalimumabom značajno poboljšanje znakova upale, određeno nivoom C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) i MR oslikavanjem i sakroilijakalnih zglobova i kičme, održalo se do 156. odnosno 104. sedmice.

Kvalitet života i fizička funkcija

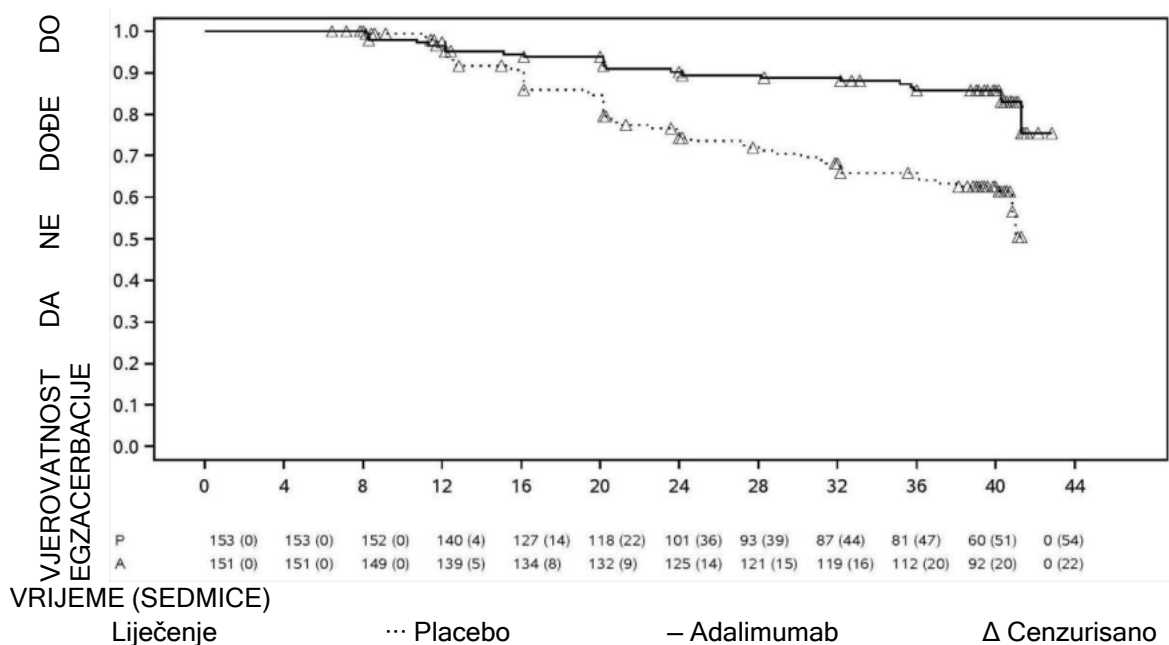
Kvalitet života vezan uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF-36. Adalimumab je u 12. sedmici, u odnosu na početne vrijednosti, pokazao statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. Physical Component Score, PCS) upitnika SF-36 u poređenju s placeboom. Poboljšanje kvaliteta života vezano uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tokom otvorenog produžetka ispitivanja do 156. sedmice.

Ispitivanje nr axSpA II

673 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI]) iznosila je 7,0) koja nisu imala zadovoljavajući odgovor na  $\geq 2$  NSAIL-a, nisu podnosila NSAIL ove ili su imala kontraindikaciju za primjenu NSAIL-ova uključena su u otvoreni period ispitivanja nr- axSpA II, u kojem su primali adalimumab u dozi od 40 mg svake dvije sedmice tokom 28 sedmica. Ti su bolesnici imali i objektivne dokaze upale sakroilijakalnih zglobova ili kičme na MR snimkama ili povišene nivoe hs CRP-a. Bolesnici koji su tokom perioda otvorene primjene postigli remisiju, koja se održala tokom najmanje 12 sedmica (N=305) (ASDAS rezultat  $< 1,3$  u 16., 20., 24. i 28. sedmici), zatim su bili randomizirani za nastavak liječenja adalimumabom u dozi od 40 mg svake dvije sedmice (N=152) ili za primanje placebo (N=153) tokom dodatnih 40 sedmica u dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom periodu (ukupno trajanje ispitivanja: 68 sedmica). Ispitanicima kod kojih je došlo do egzacerbacije tokom dvostruko slijepog perioda bilo je dopušteno primiti spasonosnu terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svake dvije sedmice tokom najmanje 12 sedmica.

Primarna mjera ishoda za efikasnost bio je udio bolesnika kod kojih nije došlo do egzacerbacije do 68. sedmice ispitivanja. Egzacerbacija se definisala kao ASDAS rezultat  $\geq 2,1$  pri dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri sedmice. Egzacerbacija bolesti tokom dvostruko slijepog perioda izostala je kod većeg udjela bolesnika liječenih adalimumabom, nego onih koji su primali placebo (70,4% naspram 47,1%,  $p < 0,001$ ) (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vrijeme do egzacerbacije u ispitivanju nr-axSpA II



Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]); A = Adalimumab (broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]).

Među 68 bolesnika kod kojih je došlo do egzacerbacije u grupi u kojoj je terapija ukinuta, 65 bolesnika primilo je 12 sedmica spasonosne terapije adalimumabom, od kojih je njih 37 (56,9%) ponovno postiglo remisiju bolesti (ASDAS rezultat < 1,3) 12 sedmica nakon ponovnog započinjanja otvorenog liječenja.

Bolesnici koji su neprekidno primali adalimumab su do 68. sedmice pokazali statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u poređenju s bolesnicima kojima je terapija ukinuta tokom dvostruko slijepog perioda ispitivanja (Tablica 14).

Tablica 14: Efikasnost u placebom kontrolisanom periodu ispitivanja nr axSpA II

Dvostruko slijepo Odgovor u 68. sedmici	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS <sup>a, b</sup> 20	47,1%	70,4% <sup>***</sup>
ASAS <sup>a, b</sup> 40	45,8%	65,8% <sup>***</sup>
ASAS <sup>a</sup> djelomična remisija	26,8%	42,1% <sup>**</sup>
ASDAS <sup>c</sup> neaktivna bolest	33,3%	57,2% <sup>***</sup>
Djelomična egzacerbacija <sup>d</sup>	64,1%	40,8% <sup>***</sup>

<sup>a</sup> Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. Assessment of Spondyloarthritis International Society)

<sup>b</sup> Početna vrijednost definisala se kao vrijednost na početku perioda otvorenog liječenja kada bolesnici imaju aktivnu bolest.

<sup>c</sup> Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

d Djelomična egzacerbacija definisala se kao ASDAS rezultat  $\geq 1,3$ , ali  $< 2,1$  pri dvije uzastopne posjete.  
\*\*\*, \*\* Statistički značajno kod  $p < 0,001$ , odnosno  $p < 0,01$ , za sva poređenja adalimumaba s placeboom.

## Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice ispitivano je kod bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritisom u dva placebo kontrolisana ispitivanja, ispitivanja PsA I

i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 sedmice obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ossupstancili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50% tih bolesnika uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 sedmica obuhvaćeno je

100 odraslih bolesnika koji nisu ossupstancili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti. Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivali 40 mg adalimumaba svake druge sedmice.

Zbog premalog broja bolesnika uključenih u ispitivanje, nema dovoljno dokaza o efikasnosti adalimumaba u liječenju bolesnika s psorijatičnom artropatijom sličnoj ankilozantnom spondilitisu.

Tablica 15: ACR odgovor u placebo kontrolisanim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje PsA I		Ispitivanje PsA II	
	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab N=51
ACR 20				
12. sedmica	14%	58% <sup>***</sup>	16%	39% <sup>*</sup>
24. sedmica	15%	57% <sup>***</sup>	N/P	N/P
ACR 50				
12. sedmica	4%	36% <sup>***</sup>	2%	25% <sup>***</sup>
24. sedmica	6%	39% <sup>***</sup>	N/P	N/P
ACR 70				
12. sedmica	1%	20% <sup>***</sup>	0%	14% <sup>*</sup>
24. sedmica	1%	23% <sup>***</sup>	N/P	N/P

\*\*\* p<0,001 za sva poređenja adalimumaba s placebo

\* p<0,05 za sva poređenja adalimumaba s placebo N/P nije primjenjivo.

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I bili su slični, neovisno o tome jesu li istovremeno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom produžetku ispitivanja ACR odgovor se održao tokom do 136 sedmica.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja i u 24. sedmici dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo, te u 48. sedmici otvorenog dijela ispitivanja kada su svi bolesnici primali adalimumab. Korišten je modificirani TSS (mTSS), koji je uključivao i distalne interfalangealne zglobove (tj. nije jednak TSS-u korištenom u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa).

Terapija adalimumabom je u poređenju s placebo smanjila brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Bolesnici koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost ± standardno odstupanje) od 0,8 ± 2,5 (24. sedmica), a bolesnici liječeni adalimumabom 0,0 ± 1,9 (p<0,001) (48. sedmica).

84% ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. sedmice ispitivanja (n=102) nisu imali radiološku progresiju bolesti ni nakon 144 sedmice terapije. Nakon 24 sedmice kod bolesnika liječenih adalimumabom je, u odnosu na bolesnike liječene placebo, zabilježeno statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije, koja se ocjenjivala uz pomoć upitnika HAQ i kratke zdravstvene ankete SF-36. Poboljšana fizička funkcija održala se i u otvorenom produžetku ispitivanja do 136. sedmice.

## Psorijaza

Sigurnost i efikasnost adalimumaba ispitivala se kod odraslih bolesnika s hroničnom plak psorijazom (zahvaćeno  $\geq 10\%$  površine tijela i rezultat prema skali za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI]  $\geq 12$  ili  $\geq 10$ ), koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i efikasnost adalimumaba također se ispitivala kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom hroničnom plak psorijazom i istovremenom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri perioda terapije. U periodu A, bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svake dvije sedmice, počevši sedam dana nakon početne doze. Nakon 16 sedmica terapije, bolesnici kod kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75% u odnosu na početak terapije) ušli su u period B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svake druge sedmice. Bolesnici kod kojih se do 33. sedmice održao odgovor  $\geq$  PASI 75, a koji su u periodu A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u periodu C, tako da su tokom dodatnih 19 sedmica primali adalimumab 40 mg svake druge sedmice ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitivanim grupama iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni ljekara (engl. Physician's Global Assessment, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog” (53% uključenih ispitanika) do „teškog” (41%) i „vrlo teškog” (6%).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) upoređivale su se efikasnost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo kod 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. sedmice do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svake druge sedmice (počevši sedam dana nakon početne doze) tokom 16 sedmica. Nema dostupnih podataka o poređenju adalimumaba i MTX-a za period terapije duže od 16 sedmica. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. sedmici postigli odgovor  $\geq$  PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitanim grupama iznosila je 19,7 a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog” (< 1%), preko „umjerenog” (48%) do „teškog” (46%) i „vrlo teškog” (6%).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze, ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 sedmica.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarni ishod bio je udio bolesnika kod kojih je od početka ispitivanja do 16. sedmica postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 16 i 17).

Tablica 16: Ispitivanje Ps I (REVEAL) - Rezultati efikasnosti u 16. sedmici

	Placebo N=398 n (%)	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N=814 n (%)
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: bez bolesti /minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75, izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

**b\*\***  $p < 0.001$ , adalimumab naspram placeba

Tablica 17: Ispitivanje Ps II (CHAMPION) - Rezultati efikasnosti u 16. sedmici

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

	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) <sup>a, b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c, d</sup>
PGA: bez bolesti /minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a, b</sup>

a p<0,001, adalimumab naspram placeba

b p<0,001, adalimumab naspram metotreksata

c p<0,01, adalimumab naspram placeba

d p<0,05, adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, kod 28% bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. sedmice pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u poređenju s 5% bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab (p<0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora” (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. sedmice, koji je rezultirao odgovorom < PASI 50, u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. sedmicu). Među bolesnicima kod kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u grupu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut kod 38% (25/66) bolesnika nakon 12 sedmica terapije, odnosno kod 55% (36/66) bolesnika nakon 24 sedmice terapije.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. sedmici primala kontinuiranu terapiju adalimumabom kroz 52 sedmice u ispitivanju Psoriasis Study I, te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom produžetku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” i „minimalno” je kod tih bolesnika iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 sedmica otvorene terapije (ukupno 160 sedmica). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka efikasnosti ili kojima je doza povećavana, smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” ili „minimalno” nakon dodatnih 108 sedmica otvorene terapije (ukupno 160 sedmica) iznosila je 69,6%, odnosno 55,7%.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U vremenu kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat „umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (rebound) bolesti u periodu kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5% (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor „bez bolesti” ili „minimalno” nakon 16 sedmica liječenja, bez obzira jesu li doživjeli relaps u periodu kada je liječenje bilo ukinuto (69,1% [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8% [95/107] za bolesnike bez relapsa). Tokom ponovnog liječenja, uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 sedmica terapije, postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. Dermatology Life Quality Index, DLQI), u poređenju s placebom (ispitivanja I i II) i u poređenju s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u poređenju s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50% povećana s 40 mg svake dvije sedmice na 40 mg svake sedmice, odgovor PASI 75 postignut je u 12. sedmici kod 26,4% (92/349) bolesnika i u 24. sedmici kod 37,8% (132/349) bolesnika.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) upoređivale su se efikasnost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo kod 72 bolesnika s umjerenom do teškom hroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svake druge sedmice (počevši sedam dana nakon početne doze) ili placebo tokom 16 sedmica. U 16. sedmici je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti” ili „gotovo

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV upoređivale su se efikasnost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo kod 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primali adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svake druge sedmice (počevši sedam 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 modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), ljekarsku opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. Physician’s Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F), te indeks težine psorijaze noktiju (engl. Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (vidjeti Tablicu 18). Adalimumab je ospupstancio povoljan terapijski efekat kod bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stepenima zahvaćenosti kože ( $\geq 10\%$  tjelesne površine [60% bolesnika] te  $< 10\%$  i  $\geq 5\%$  tjelesne površine [40% bolesnika]).

Tablica 18: Ispitivanje Ps IV Rezultati efikasnosti u 16., 26. i 52. sedmici

Mjera ishoda	16. sedmica Placebom kontrolirano		26. sedmica Placebom kontrolirano		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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F bez bolesti/minimalno i poboljšanje za $\geq 2$ stepena (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab u poređenju s placebom

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

#### Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnost i efikasnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontrolisanim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja kod odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (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. Bolesnici u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadija II ili III prema Hurleyjevoj klasifikaciji, te najmanje 3 apscesa ili upalna nodula.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 bolesnika tokom 2 perioda liječenja. Tokom perioda A, bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultoj sedmici 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, bolesnici koji su tokom perioda A primali adalimumab ponovno su randomizirani 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 12. do 35. sedmice). Bolesnicima koji su u periodu A bili randomizirani za primanje placeba je u periodu B dodijeljeno liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice.

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) ocjenjivalo je 326 bolesnika tokom 2 perioda liječenja. Tokom perioda A, bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u 2. sedmici, a zatim u dozi od 40 mg svake sedmice, počevši od 4. pa sve do 11. sedmice.

Tokom ispitivanja, 19,3% bolesnika nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 sedmica terapije bolesnici koji su tokom perioda A primali adalimumab ponovno su randomizirani 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 12. do 35. sedmice). Bolesnici koji su u periodu A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u periodu B.

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su sudjelovati 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 bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku tekućinu.

#### Klinički odgovor

Smanjenje upalnih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocjenjivali su se na temelju kliničkog odgovora gnojnog hidradenitisa (engl. Hidradenitis Suppurativa Clinical Response [HiSCR]; smanjenje ukupnog broja apscesa i upalnih nodula za najmanje 50%, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost). Smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom ocjenjivalo se uz pomoć brojčane skale ocjena kod bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na skali od 11 bodova.

U 12. sedmici, HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je sedmici značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 19).

Kod bolesnika liječenih adalimumabom rizik od egzacerbacije bolesti značajno se smanjio tokom prvih 12 sedmica liječenja.

Tablica 19: Rezultati efikasnosti u 12. sedmici, 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) <sup>a</sup>	N=154 40 (26,0%)	N=153 64 (41,8%)*	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) <sup>***</sup>
Smanjenje kožne boli za ≥ 30% <sup>b</sup>	N=109 27 (24,8%)	N=122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) <sup>***</sup>

\* P<0,05, <sup>\*\*\*</sup> P<0,001, adalimumab naspram placeba

<sup>a</sup> Među svim randomiziranim bolesnicima.

<sup>b</sup> Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj skali ocjenjivanja od 0 - 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol.

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

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. sedmice, u odnosu na placebo, zabilježena su za kvalitet života vezan uz zdravlje, specifično za kožne bolesti, koji se određivao indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. Dermatology Life Quality Index [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opće zadovoljstvo bolesnika farmakološkim liječenjem, koje se određivalo upitnikom za ocjenjivanje 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 bolesnicima koji su u 12. sedmici ossupstancili barem djelomičan odgovor na liječenje

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. sedmici, bila je veća kod onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svake sedmice, nego kod bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svake druge sedmice ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 20).

Tablica 20: Udio bolesnika<sup>a</sup> koji su postigli HiSCR<sup>b</sup> 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
24. sedmica	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. sedmica	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

<sup>a</sup> Bolesnici koji su imali barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice nakon 12 sedmica liječenja.

<sup>b</sup> Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja, morali su prekinuti ispitivanja i vodili su se kao bolesnici bez odgovora.

Među bolesnicima koji su u 12. sedmici ospustancili barem djelomičan 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 nalazi povezani sa sigurnošću.

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

#### Crohnova bolest

Efikasnost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontrolisanim ispitivanjima kod više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. Crohn's Disease Activity Index, CDAI]  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). Istovremene stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora bile su dozvoljene, te je 80% bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definisana kao CDAI  $< 150$ ) ispitivala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske grupe: placebo u nultoj sedmici i nakon 2 sedmice, adalimumab 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg nakon 2 sedmice, adalimumab 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg nakon 2 sedmice, adalimumab 40 mg u nultoj sedmici i 20 mg nakon 2 sedmice. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije grupe: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 80 mg adalimumaba dvije sedmice kasnije, a druga grupa je primila placebo u nultoj sedmici i 2. sedmici. Bolesnici, kod kojih nije bilo odgovora nakon prve doze, isključeni su iz daljeg toka istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM). U ispitivanju CD III 854 bolesnika primila su 80 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 40 mg dvije sedmice kasnije. U četvrtoj sedmici bolesnici su randomizirani u grupe koje su primale 40 mg adalimumaba svake druge sedmice, 40 mg adalimumaba svake sedmice ili placebo kroz ukupni period ispitivanja od 56 sedmica. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od  $\geq 70$ ) u 4. sedmici stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. sedmici. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 sedmica.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 21.

Tablica 21: Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			Ispitivanje CD II: bolesnici koji su uzimali 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
4. sedmica					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve p vrijednosti odnose se na sparana poređenja udjela uz adalimumab naspram placeba

\* p<0,001

\*\* p<0,01

U grupama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. sedmice, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u grupi koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U 4. sedmici ispitivanja CD III 58% bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. sedmici već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora nalaze se u Tablici 22. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. sedmici terapije, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen kod bolesnika koji su primali adalimumab, u odnosu na grupu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 22: Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

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

\* p<0,001 za adalimumab naspram placeba, sparano poređenje udjela

\*\* p<0,02 za adalimumab naspram placeba, sparano poređenje udjela

<sup>a</sup> onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. sedmici nisu imali klinički odgovor, 43% bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. sedmice, u odnosu na 30% u grupi bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4.

sedmici nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. sedmice. Produženje terapije na duže od 12 sedmica ne daje bitno veći postotak odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tokom najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao kod 102, odnosno 233 bolesnika.

#### Kvalitet života

U 4. sedmici ispitivanja CD I i CD II, kod bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na grupu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 56. sedmici, kao i u grupama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na grupu koja je primala placebo.

#### Ulcerozni kolitis

Sigurnost i efikasnost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kod odraslih bolesnika sa srednje teškim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju ili placebo u nultoj sedmici i u drugoj sedmici, adalimumab u dozi od 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u drugoj sedmici ili adalimumab u dozi 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici. Nakon druge sedmice, bolesnici u obje grupe liječene adalimumabom, primali su 40 mg svake druge sedmice. Klinička remisija (definisana kao Mayo rezultat  $\leq 2$  bez podrezultata  $> 1$ ) ocjenjivala se u osmoj sedmici.

U ispitivanju UC-II 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultoj sedmici, 80 mg u drugoj sedmici i zatim 40 mg svake dvije sedmice, a 246 bolesnika primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali su se radi određivanja indukcije remisije u osmoj sedmici i održavanja remisije u 52. sedmici.

Bolesnici koji su primili indukciju adalimumabom u dozi od 160/80 mg u osmoj su sedmici postigli kliničku remisiju u značajno većem postotku u odnosu na placebo i u ispitivanju UC-I (18%, odnosno 9%,  $p=0,031$ ) i u ispitivanju UC-II (17%, odnosno 9%,  $p=0,019$ ). U ispitivanju UC-II među onima koji su uz adalimumab bili u remisiji u osmoj sedmici, njih 21/41 (51%) bilo je u remisiji u 52. sedmici.

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 23.

Tablica 23: Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice
52. sedmica	N=246	N=248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Cijeljenje sluznice	15%	25%*
Bolnici u remisiji bez primjene steroida $\geq 90$ dana <sup>a</sup>	6% (N=140)	13%* (N=150)
8. i 52. sedmica		
Održani odgovor	12%	24%**
Održana remisija	4%	8%*
Održano cijeljenje sluznice	11%	19%*

Klinička remisija je Mayo rezultat  $\leq 2$  bez podrezultata  $> 1$ .

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od  $\geq 3$  boda i  $\geq 30\%$ , uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. rectal bleeding

subscore, RBS] od  $\geq 1$  ili apsolutni RBS od 0 ili 1.

\*  $p < 0,05$  za adalimumab naspram placeba, spareno poređenje udjela

\*\*  $p < 0,001$  za adalimumab naspram placeba, spareno poređenje udjela

<sup>a</sup> onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. sedmici, 47% ih je postiglo klinički odgovor, 29% ih je bilo u remisiji, a 41% je imalo zacjeljivanje sluznice, dok ih je u 52. sedmici 20% bilo u remisiji bez primjene steroida  $\geq 90$  dana.

Oko 40% bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Efikasnost adalimumaba je kod tih bolesnika smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno liječeni antagonistima TNF-a. Među bolesnicima koji nisu imali uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistima TNF-a remisiju je u 52. sedmici postiglo 3% u grupi koja je primala placebo i 10% u grupi koja je primala adalimumab.

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost preći u otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja (UC-III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75% (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

#### Stope hospitalizacije

Tokom 52 sedmice ispitivanja UC-I i UC-II, primjećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om u grupi liječenoj adalimumabom, u odnosu na grupu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u grupi liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini, u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u grupi koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po bolesnik-godini, u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

#### Kvalitet života

U ispitivanju UC-II liječenje adalimumabom rezultiralo je poboljšanjem rezultata upitnika o upalnoj bolesti crijeva (IBDQ).

#### Uveitis

Sigurnost i efikasnost adalimumaba ocjenjivale su se kod odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izolovanim anteriornim uveitisom, u dvijema randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontrolisanim ispitivanjima.

(UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svake druge sedmice, počevši sedam dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istovremena primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

Ispitivanje UV I ocjenjivalo je 217 bolesnika s aktivnim uveitisom uprkos liječenju kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 60 mg/dan). Svi su bolesnici pri uključivanju u ispitivanje, 2 sedmice primali standardiziranu dozu prednizona od 60 mg/dan, nakon čega je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze, uz potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 15. sedmice.

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s 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 postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. sedmice.

Primarna mjera ishoda za efikasnost u oba ispitivanja bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Neuspjeh liječenja definisao se višekomponentnim ishodom koji se temeljio na upalnim korioretinalnim i/ili upalnim retinalnim vaskularnim lezijama, stepenu prema broju ćelija u prednjoj očnoj komori (engl. anterior chamber [AC] cell grade), stepenu prema zamućenju staklovine (engl. vitreous haze [VH] grade), te najboljoj korigovanoj oštirini vida (engl. best corrected visual acuity, BCVA).

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolisani dugoročni produžetak ispitivanja, čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 sedmica.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. sedmice do trenutka kada im je omogućen pristup adalimumabu.

#### Klinički odgovor

Rezultati iz oba ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja kod bolesnika liječenih adalimumabom, u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 24). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan efekat adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

Tablica 24: Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR <sup>a</sup>	95% CI za HR <sup>a</sup>	P vrijednost <sup>b</sup>
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. sedmici ili nakon nje 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 nje u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

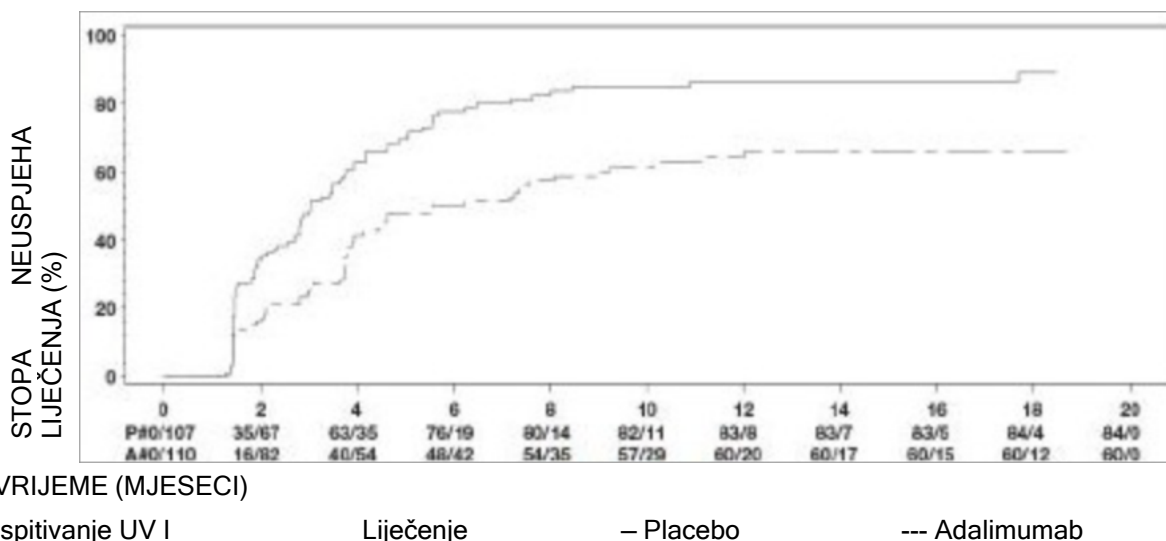
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. sedmici ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u 2. sedmici ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

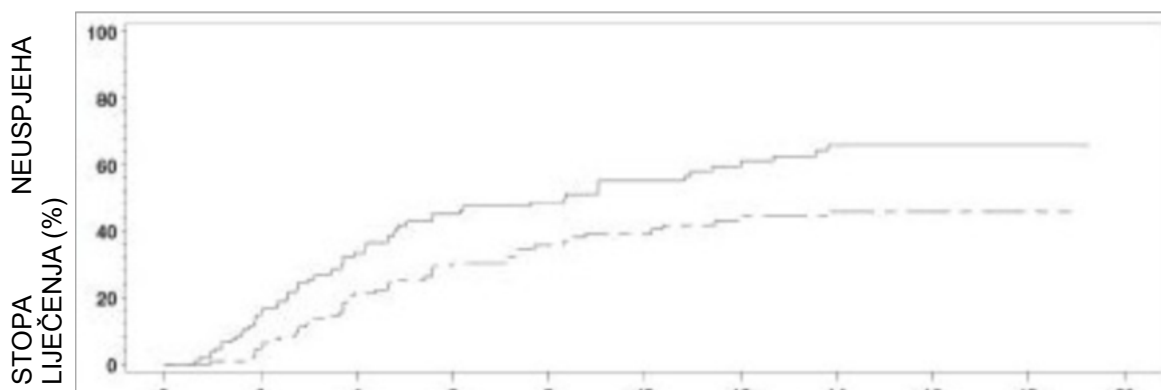
<sup>a</sup> HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

<sup>b</sup> Dvostrana P vrijednost iz log rang testa.

<sup>c</sup> NP = ne može se procijeniti. Manje od polovine bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

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





VRIJEME (MJESECI)

Ispitivanje UV II                      Liječenje                      – Placebo                      --- Adalimumab

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

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

Od ukupno 424 ispitanika uključena u nekontrolisani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 60 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr.zbog odstupanja ili zbog komplikacija koje su se razvile kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu efikasnosti. Od preostalih 364 bolesnika, 296 ocjenjivih bolesnika (74%) sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tokom 78 sedmica.

Prema pristupu utemeljenom na opaženim podacima, kod 216 (80,43%) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stepen prema broju ćelija u prednjoj očnoj komori  $\leq 0,5+$ , stepen prema zamućenju staklovine  $\leq 0,5+$ ) 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 BCVA se ili poboljšao ili održao na istom nivou (pogoršanje za  $< 5$  slova) kod 88,46% očiju. Podaci koji su dobiveni nakon 78. sedmice uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. sedmice. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18% to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8% zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

### Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcionisanje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I, te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Efekti povezani s 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 može doći do stvaranja antitijela na adalimumab. Stvaranje antitijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti antitijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

### Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i efikasnost primjene adalimumaba ocijenjena je u dva ispitivanja (pJIA I i II) kod djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tokom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA I

Sigurnost i efikasnost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom ispitivanju s paralelnim grupama, koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 - 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije grupe, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX grupi ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dvije sedmice prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-a i/ili prednizona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba svake druge sedmice kroz 16 sedmica. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze, tokom ove faze, prikazan je u Tablici 25.

Tablica 25: Raspored bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Dobna grupa	Početni broj bolesnika n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. sedmici pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (American College of Rheumatology 30) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primiti ili 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svake druge sedmice kroz 32 sedmice ili do egzacerbacije bolesti. Egzacerbacija bolesti definisana je pogoršanjem od  $\geq 30\%$  od početnog stanja u  $\geq 3$  od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR,  $\geq 2$  aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30% u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 sedmice, odnosno nakon egzacerbacije bolesti, bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 26: Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Grupa	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena uvodna - 16 sedmica				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Ishodi za efikasnost				
Dvostruko slijepa - 32 sedmice	Adalimumab/MTX (N=38)	Placebo / MTX (N=37)	Adalimumab (N=30)	Placebo (N=28)
Egzacerbacija bolesti pri kraju perioda od 32 sedmice <sup>a</sup> (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) <sup>b</sup>	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) <sup>c</sup>
Medijan vremena do egzacerbacije bolesti	> 32 sedmice	20 sedmice	> 32 sedmice	14 sedmice

<sup>a</sup> Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 sedmica terapije bili su značajno veći nego u grupi koja je uzimala placebo

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

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

Među bolesnicima koji su imali klinički odgovor u 16. sedmici (n=144), pedijatrijski odgovori ACR

30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja kod bolesnika koji su uzimali adalimumab tokom cijelog ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz grupe koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz grupe koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovor na terapiju bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo antitijela kada su bolesnici primali kombinovanu terapiju adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo kod onih bolesnika kod kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

#### pJIA II

Sigurnost i efikasnost primjene adalimumaba ocijenjena je u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svake druge sedmice kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 sedmice. Tokom ispitivanja većina ispitanika je istovremeno uzimala metotreksat, a nekolicina je prijavila primjenu kortikosteroida ili NSAIL-a.

U 12. i 24. sedmici, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na osnovu zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. sedmici bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. sedmici (n=27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 sedmica u otvorenom produžetku ispitivanja kod bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovaj vremenski period. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 sedmica ili duže.

#### Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i efikasnost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritismom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svake druge sedmice tokom 12 sedmica. Nakon dvostruko slijepog perioda uslijedio je otvoreni period tokom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svake druge sedmice subkutano tokom najviše 192 dodatne sedmice.

Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. sedmice u broju aktivnih zglobova s artritismom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) kod bolesnika u grupi liječenoj adalimumabom u poređenju s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) kod bolesnika u grupi koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata u broju aktivnih zglobova s artritismom održalo se tokom otvorenog perioda kroz 156 sedmica ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u grupi liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta s entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

#### Plak psorijaza kod djece

Efikasnost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontrolisanom ispitivanju provedenom kod 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom hroničnom plak psorijazom (koja se definisala kao PGA rezultat od  $\geq 4$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 20\%$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 10\%$  s vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od  $\geq 20$  ili  $\geq 10$  uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) kod kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolisana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svake druge sedmice (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svake druge sedmice (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom sedmično (do najviše 25 mg). U 16. sedmici, pozitivan odgovor s obzirom na efikasnost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svake druge sedmice ili za liječenje MTX-om.

Tablica 27: Rezultati efikasnosti kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. sedmici

	MTX <sup>a</sup> N=37	Adalimumab 0,8 mg/kg svake druge sedmice N=38
PASI 75b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti / minimalno <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

a MTX = metotreksat

b P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

c P=0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

Kod bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat „bez bolesti” ili „minimalno” liječenje je prekinuto tokom perioda do najviše 36 sedmica, te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stepena). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svake druge sedmice tokom dodatnih 16 sedmica, a stope odgovora primijećene tokom ponovnog liječenja bile su slične onim prethodno zabilježenim tokom perioda dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat „bez bolesti” ili „minimalno” njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom periodu ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti” ili „minimalno” održali su se tokom dodatne 52 sedmice, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

#### Adolescentni gnojni hidradenitis

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba kod adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Efikasnost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđa se na osnovu dokazane efikasnosti i povezanosti izloženosti i odgovora kod odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom kao i vjerovatnosti da su tok bolesti, patofiziologija i efekti lijeka u suštini slični kao kod odraslih osoba pri istim nivoima izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i kod odraslih i kod pedijatrijskih bolesnika, pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

#### Crohnova bolest kod djece

Efikasnost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju indukcijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) kod 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. Crohn's disease, CD), definisanom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti kod djece (engl. Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) > 30. Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

Svi ispitanici su primali otvorenu indukcijsku terapiju u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u drugoj sedmici za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtoj sedmici su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na osnovu njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 28.

Tablica 28: Režim održavanja

Tjelesna težina bolesnika	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 ishod ispitivanja bio je klinička remisija u 26. sedmici, definisana kao PCDAI rezultat  $\leq 10$ .

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definisano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 30.

Tablica 29: Ispitivanje kod Crohnove bolesti kod djece 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 *
26. sedmica			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
52. sedmica			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

\* p vrijednost za standardnu dozu u poređenju s niskom dozom.

Tablica 30: Ispitivanje kod Crohnove bolesti kod djece Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svake druge sedmice	Niska doza 20/10 mg svake druge sedmice	P vrijednost <sup>1</sup>
Prekinuti kortikosteroidi	N=33	N=38	
26. sedmica	84,8%	65,8%	0,066
52. sedmica	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuti imunomodulatori <sup>2</sup>	N=60	N=57	
52. sedmica	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula <sup>3</sup>	N=15	N=21	
26. sedmica	46,7%	38,1%	0,608
52. sedmica	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p vrijednost za standardnu dozu u poređenju s niskom dozom.

<sup>2</sup> Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. sedmici ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača, ako je ispitanik ispunio kriterije kliničkog odgovora.

<sup>3</sup> Definisano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj, održano kroz barem 2 uzastopne posjete nakon početka liječenja.

U obje grupe su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. sedmici, u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje grupe u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna

poboljšanja parametara kvaliteta života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n=100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. Paediatric CD Study) nastavilo je otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje su bili u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) bolesnika nastavilo imati klinički odgovor prema PCDAI.

#### Ulcerozni kolitis kod djece

Sigurnost i efikasnost adalimumaba ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom kod 93 pedijatrijska bolesnika u dobi od 5 do 17 godina s umjerenim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3 boda, potvrđen centralno očitanim rezultatima endoskopije) koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju. Oko 16% bolesnika u ispitivanju nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a. Bolesnicima koji su primali kortikosteroide pri uključivanju bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida nakon 4. sedmice.

U indukcijском periodu ispitivanja, 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog liječenja adalimumabom u indukcijскоj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici ili u indukcijскоj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici te placebo u 1. sedmici i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici. Obje su grupe primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. sedmici i u 6. sedmici. Nakon izmjene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcijски period primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u indukcijскоj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici.

U 8. sedmici 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. Partial Mayo Score, PMS; definisan kao smanjenje PMS-a  $\geq 2$  boda i  $\geq 30\%$  u odnosu na početne vrijednosti) ravnomjerno su randomizirana za primanje dvostruko slijepog liječenja održavanja adalimumabom u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice ili doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice. Prije izmjene i dopune plana ispitivanja 12 dodatnih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor prema PMS-u randomizirano je za primanje placebo, no nije uključeno u potvrdnu analizu efikasnosti.

Razbuktavanje bolesti definisano je kao povećanje PMS-a od barem 3 boda (za bolesnike s PMS-om od 0 do 2 u 8. sedmici), barem 2 boda (za bolesnike s PMS-om od 3 do 4 u 8. sedmici) ili barem 1 bod (za bolesnike s PMS-om od 5 do 6 u 8. sedmici).

Bolesnici koji su ispunili kriterije za razbuktavanje bolesti u 12. sedmici ili kasnije, randomizirani su za primanje ponovne indukcijске doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) ili doze od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) i nakon toga su nastavili primati svoje doze prema režimu održavanja.

#### Rezultati efikasnosti

Koprimaryne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definisana kao PMS  $\leq 2$  bez pojedinačnog podrezultata  $> 1$ ) u 8. sedmici i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. Full Mayo Score, FMS) (definisana kao rezultat Mayo  $\leq 2$  bez pojedinačnog podrezultata  $> 1$ ) u 52. sedmici kod bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. sedmici.

Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. sedmici za pojedine dvostruko slijepo indukcijске grupe bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 31.

Tablica 31: Klinička remisija prema PMS-u u 8. sedmici

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

<sup>a</sup>Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici, placebo u 1. sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici

<sup>b</sup>Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. sedmici te 1,2 mg/kg

(maksimalno 80 mg) u 2. sedmici  
<sup>c</sup>Ne uključujući otvorenu indukcijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. Sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici  
 Napomena 1: obje su indukcijske grupe primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. sedmici i u 6. sedmici  
 Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. sedmici smatralo se da nisu ispunili mjeru ishoda

U 52. sedmici klinička remisija prema FMS-u kod bolesnika s odgovorom u 8. sedmici, klinički odgovor prema FMS-u (definisan kao smanjenje rezultata Mayo  $\geq 3$  boda i  $\geq 30\%$  u odnosu na početne vrijednosti) kod bolesnika s odgovorom u 8. sedmici, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definisano kao Mayo endoskopski podrezultat  $\leq 1$ ) kod bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u kod bolesnika u remisiji u 8. sedmici i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u kod bolesnika s odgovorom u 8. sedmici procijenjeni su za bolesnike koji su primali lijek Humira u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svake druge sedmice (0,6 mg/kg) i 40 mg svake sedmice (0,6 mg/kg) (Tablica 32).

Tablica 32: Rezultati efikasnosti u 52. sedmici

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

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice

<sup>c</sup> Kod bolesnika koji su na početku ispitivanja primali istovremenu terapiju kortikosteroidima  
 Napomena: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. sedmici ili koji su randomizirani za ponovno indukcijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. sedmici

Dodatne istraživačke mjere ishoda efikasnosti uključivale su klinički odgovor prema indeksu aktivnosti ulceroznog kolitisa kod pedijatrijskih bolesnika (engl. Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) (definisan kao smanjenje rezultata PUCAI  $\geq 20$  bodova u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI-u (definisana kao PUCAI  $< 10$ ) u 8. i 52. sedmici (Tablica 33).

Tablica 33: Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI-u

	8. sedmica
--	------------

	Adalimumab <sup>a</sup> Maksimalno 160 mg u nultoj sedmici/ placebo u 1. sedmici	Adalimumab <sup>b,c</sup> Maksimalno 160 mg u nultoj sedmici i 1. sedmici
--	--	---

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

	N = 30	N = 47
Klinička remisija prema PUCAI-u		
Klinički odgovor prema PUCAI-u		
	52. sedmice	
	Adalimumab <sup>d</sup> Maksimalno 40 mg svake druge sedmice N = 31	Adalimumab <sup>e</sup> Maksimalno 40 mg svake sedmice N = 31
Klinička remisija prema PUCAI-u kod bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. sedmici	14/31 (45,2%)	18/31 (58,1%)
Klinički odgovor prema PUCAI-u kod bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. sedmici	18/31 (58,1%)	16/31 (51,6%)
<sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici, placebo u 1. sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici <sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici <sup>c</sup> Ne uključujući otvorenu indukcijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj sedmici i 1. sedmici te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. sedmici <sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice <sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice Napomena 1: obje su indukcijske grupe primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. sedmici i u 6. sedmici Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. sedmici smatralo se da nisu ispunili mjere ishoda Napomena 3: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. sedmici ili koji su randomizirani za ponovno indukcijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. sedmici		

Među bolesnicima koji su liječeni adalimumabom i koji su primili ponovno indukcijsko liječenje tokom perioda održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema PMS-u u 52. sedmici.

#### Kvalitet života

U grupama liječenim adalimumabom zabilježena su klinički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u rezultatima IMPACT III upitnika i u rezultatima upitnika o radnoj efikasnosti i smetnjama u radu (engl. Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) kojeg su popunjavali njegovatelji.

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrijednosti primijećeno je za grupe liječene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase u odnosu na početne vrijednosti zabilježeno je kod ispitanika koji su primali visoku dozu održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/kg) svake sedmice.

#### Uveitis kod djece

Sigurnost i efikasnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom kod 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 sedmica liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine ≥ 30 kg) svake druge sedmice u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je ‚vrijeme do neuspjeha liječenja‘. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istovremena primjena drugih lijekova te prekid liječenja na duži period.



sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31 - 96% koncentracija u serumu.

Nakon subkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice kod odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 µg/ml (bez istovremene primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 µg/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon subkutane primjene 20, 40 i 80 mg svake dvije sedmice, odnosno svake sedmice.

Nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) subkutano svake druge sedmice kod bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. sedmice) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istovremene primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7% CV) uz istovremenu primjenu metotreksata.

Kod bolesnika s poliarтикуlarnim JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istovremene primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2% CV) uz istovremenu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) subkutano svake druge sedmice kod bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. sedmici) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istovremene primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istovremenu primjenu metotreksata.

Nakon subkutane primjene 40 mg adalimumaba svake druge sedmice kod odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, srednja vrijednost (± SD) najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 68. sedmici iznosila je 8,0 ± 4,6 µg/ml.

Kod odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 µg/ml tokom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svake druge sedmice.

Nakon subkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice kod pedijatrijskih bolesnika s hroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79% CV).

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u 2. sedmici kod odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. sedmici iznosile su približno 7 do 8 µg/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 µg/ml.

Izloženost adalimumabu kod adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza kod djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest kod djece i artritis povezan s entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente s gnojnim hidradenitisom je 40 mg svake druge sedmice. Budući da veličina tijela može uticati na izloženost adalimumabu, adolescenti s većom tjelesnom težinom 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 bolesnika s Crohnovom bolešću nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultoj sedmici i zatim 40 mg u drugoj sedmici postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml. Primjenom udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i zatim 80 mg u 2. sedmici postižu se najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 12 µg/ml tokom perioda indukcije. Kod bolesnika s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

održavanja dozom od 40 mg svake druge sedmice, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 µg/ml.

Kod pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena indukcijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultoj, odnosno drugoj sedmici, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtoj sedmici su bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u grupu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svake druge sedmice) ili nisku dozu (20/10 mg svake druge sedmice) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. sedmici bile su  $15,7 \pm 6,6$  µg/ml kod bolesnika tjelesne težine  $\geq 40$  kg (160/80 mg) i  $10,6 \pm 6,1$  µg/ml kod bolesnika tjelesne težine  $< 40$  kg (80/40 mg).

Kod bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. sedmici bile su  $9,5 \pm 5,6$  µg/ml za grupu koja je primala standardnu dozu i  $3,5 \pm 2,2$  µg/ml za grupu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se kod bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svake druge sedmice kroz 52 sedmice.

Kod bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svake dvije sedmice na svaku sedmicu, srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. sedmici bile su  $15,3 \pm 11,4$  µg/ml (40/20 mg, sedmično) i  $6,7 \pm 3,5$  µg/ml (20/10 mg, sedmično).

Tokom perioda indukcije kod bolesnika s ulceroznim kolitisom, nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i zatim 80 mg u 2. sedmici postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 µg/ml. Kod bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg adalimumaba svake druge sedmice, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8 µg/ml.

Nakon subkutane primjene doze određene na osnovu tjelesne težine od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge sedmice kod pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je  $5,01 \pm 3,28$  µg/ml u 52. sedmici. Za bolesnike koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake sedmice, srednja vrijednost ( $\pm$  SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je  $15,7 \pm 5,60$  µg/ml u 52. sedmici.

Kod odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultoj sedmici i zatim slijedi 40 mg svake druge sedmice, počevši od 1. sedmice, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 - 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu kod pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza kod djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest kod djece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze kod djece u dobi od  $< 6$  godina. Predviđeni nivoi izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je uporediva izloženost adalimumabu i efikasnost adalimumaba kod bolesnika liječenih s 80 mg svake druge sedmice i kod onih liječenih s 40 mg svake sedmice (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske bolesnike  $\geq 40$  kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

#### Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja kod bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Pravidna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerovatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 µg/ml (95% CI: 1 - 6 µg/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

njegove efikasnosti kod pedijatrijskih bolesnika s teškom hroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti” ili „minimalno”. S 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 µg/ml (95% CI: 0,4 - 47,6 odnosno 1,9 - 10,5).

#### Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritismom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan efekat na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su nivoi slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže kod bolesnika s mjerljivim nivoima antitijela na adalimumab.

#### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9 - 17 majmuna u grupi) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za antitijelo s ograničenom unakrsnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca, odnosno stvaranjem neutralizirajućih antitijela kod glodara.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

natrijev glutamat  
sorbitol (E420)  
metionin polisorbitat 80  
hlordna kiselina (za prilagođavanje pH) voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok trajanja

3 godine

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Napunjenu špricu ili napunjeni pen čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna napunjena šprica ili napunjeni pen lijeka Hulio može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 8 sedmica. Napunjena šprica ili napunjeni pen mora se zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 8 sedmica.

### 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**4.4.2025.**

### Hulio 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj šprici

Hulio 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj šprici za jednokratnu primjenu s automatskom zaštitom za iglu. Šprica je izrađena od cikloolefin polimer plastike s čepom (klorobutilna guma) i igle (nehrđajući čelik) s kapicom za iglu (butildien polimerna mješavina i polipropilen).

Pakovanja:

- 1 napunjena šprica
- 2 napunjene šprice

### Hulio 40 mg otopina za injekciju u napunjenom penu

Hulio 40 mg otopina za injekciju u napunjenom penu za jednokratnu primjenu koja sadrži napunjenu špricu. Šprica unutar pena je izrađena od cikloolefin polimer plastike s čepom (klorobutilna guma) i igle (nehrđajući čelik) s kapicom za iglu (butil/dien polimerna mješavina i polipropilen).

Pakovanja:

- 1 napunjeni pen
- 2 napunjena pena

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

## 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).

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE

Proizvođač gotovog lijeka (administrativno sjedište)  
Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Unit 35/36, Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, D13 R20R  
Irska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)  
Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne, Dublin, D09 C6X8  
Irska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet  
Hercegovinalijek d.o.o. Mostar  
Muje Pašića 4  
88000 Mostar

## 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj šprici, 1 napunjena šprica: 04-07.3-1-12441/19 od 29.10.2020. god.

Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenoj šprici, 2 napunjene šprice: 04-07.3-1-12442/19 od 29.10.2020. god.

Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenom penu, 1 napunjeni pen: 04-07.3-1-12439/19 od 29.10.2020. god.

Hulio 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju u napunjenom penu, 2 napunjena pena: 04-07.3-1-12440/19 od 29.10.2020. god.

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA

04.04.2025.

**Odobreno  
ALMBIH  
4.4.2025.**

