

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja neželjenih dejstava pogledati dio 4.8.

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici
Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici:

Jedna jednodozna napunjena šprica sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml rastvora (50 mg/ml).

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:

Jedan jednodozni napunjeni injekcioni pen sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 ml rastvora (50 mg/ml).

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

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.
Bistri to blago opalescentni, bezbojni do blago žućkasti rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Hyrimoz je indiciran za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi kod odraslih pacijenata 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 pacijenata koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

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

Adalimumab smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova mjerene radiološki i poboljšava fizičku funkciju kada se uzima u kombinaciji s metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Hyrimoz je, u kombinaciji s metotreksatom, indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa kod pacijenata 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. Hyrimoz se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije pogledati dio 5.1). Adalimumab nije ispitan kod pacijenata mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

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

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Hyrimoz 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

Hyrimoz 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 (MR), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

Hyrimoz je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tok bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor. Hyrimoz smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerene radiološki kod pacijenata s poliarтикуlarnim simetričnim podtipovima bolesti (pogledati dio 5.1) te poboljšava funkciju zglobova.

Psorijaza

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

Plak psorijaza kod djece

Hyrimoz 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*)

Hyrimoz je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) kod odraslih i adolescenata od 12 godina i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa (pogledati dio 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

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

Crohnova bolest kod djece

Hyrimoz je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti kod pedijatrijskih pacijenata (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 kod onih koji ne podnose ili kod kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis

Hyrimoz je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata 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.

Uveitis

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

Uveitis kod djece

Hyrimoz je indiciran za liječenje hroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa kod djece u dobi od 2 godine i starije kod kojih 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 Hyrimoz moraju započeti i nadzirati ljekari specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Hyrimoz indiciran. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Hyrimoz (pogledati dio 4.4). Pacijentima koji se liječe lijekom Hyrimoz treba dati posebnu Karticu s podsjetnikom za pacijenta.

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

Tokom liječenja lijekom Hyrimoz potrebno je prilagoditi ostalu istovremeno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulirajuće lijekove).

Doziranje

Reumatoidni artritis

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

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

U slučaju monoterapije, kod nekih pacijenata kod kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom Hyrimoz 40 mg svake druge sedmice možda će biti korisno povećati doziranje adalimumaba na 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Prekid terapije

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

Ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže trebalo bi rezultirati 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 pacijenata s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS- a te kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svake dvije sedmice supkutanom injekcijom.

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

Psorijaza

Kod odraslih pacijenata preporučena početna doza lijeka Hyrimoz je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano 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 pacijenta.

Kod pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Hyrimoz 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 40 mg jednom sedmično ili 80 mg svake druge sedmice kod pacijenata kod kojih nije

postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doziranja (pogledati dio 5.1).

Ako se s povećanjem doziranja 40 mg svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice postigne zadovoljavajući odgovor, doziranje se potom može smanjiti na 40 mg svake dvije sedmice.

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Hidradenitis suppurativa

Preporučeni režim doziranja lijeka Hyrimoz za odrasle pacijente s gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvoga dana (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 kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tokom liječenja lijekom Hyrimoz. Preporučuje se da pacijent tokom liječenja lijekom Hyrimoz 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 pacijenta.

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

Potrebno je periodično ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (pogledati dio 5.1).

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Crohnova bolest

Preporučena indukcijska doza lijeka Hyrimoz kod odraslih pacijenata s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultoj sedmici, praćena dozom od 40 mg u drugoj sedmici. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultoj sedmici (primijenjenom kao 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 (primijenjenom kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), uz napomenu da je rizik od razvoja neželjenih dejstava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svake druge sedmice supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je pacijent prestao uzimati lijek Hyrimoz, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, Hyrimoz se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka Hyrimoz 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 pacijenata kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Hyrimoz 40 mg svake druge sedmice, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Hyrimoz svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

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

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukcijska doza lijeka Hyrimoz kod odraslih pacijenata s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultoj sedmici (primijenjena kao 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 kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svake druge sedmice supkutanom injekcijom.

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

Kod nekih pacijenata kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Hyrimoz 40 mg svake druge sedmice, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Hyrimoz svake sedmice ili 80 mg svake druge sedmice.

Dostupni podaci upućuju na to da se odgovor obično postiže unutar 2-8 sedmice liječenja. Kod pacijenta kod kojih u ovom periodu ne bude odgovora, liječenje lijekom Hyrimoz ne treba nastaviti.

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Uveitis

Preporučena doza lijeka Hyrimoz kod odraslih pacijenata 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 Hyrimoz može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulacijskim lijekovima.

Doza istovremeno primijenjenih kortikosteroida može se postepeno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dvije sedmice nakon započinjanja liječenja lijekom Hyrimoz.

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

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

Pedijatrijska populacija

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg/napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pedijatrijskim pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba razmotriti mogućnost primjene drugih lijekova koji sadrže adalimumab.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 godine

Preporučena doza lijeka Hyrimoz za pacijente s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 godine i starije određuje se na osnovu tjelesne težine (Tabela 1). Hyrimoz se primijenjuje svake druge sedmice supkutanom injekcijom.

Tabela 1. Doza lijeka Hyrimoz za pacijente s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

Tjelesna težina pacijenta	Režim doziranja
10 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg svake druge sedmice

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

takvog pacijenta.

Nema relevantne primjene lijeka adalimumab kod pacijenata mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka Hyrimoz za pacijente s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 godina i starije određuje se na osnovu tjelesne težine (Tabela 2). Hyrimoz se primjenjuje svake druge sedmice supkutanom injekcijom.

Tabela 2. Doza lijeka Hyrimoz za pacijente s artritisom povezanim s entezitisom

Tjelesna težina pacijenta	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	-
≥ 30 kg	40 mg svake druge sedmice

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Plak psorijaza kod djece

Preporučena doza lijeka Hyrimoz za pacijente s plak psorijazom od 4 do 17 godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tabela 3). Hyrimoz se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tabela 3. Doza lijeka Hyrimoz za pedijatrijske pacijente s plak psorijazom

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

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

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

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

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

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

Nisu provedena klinička ispitivanja s adalimumabom kod adolescentnih pacijenata s gnojnim hidradenitisom. Doziranje lijeka Hyrimoz kod tih pacijenata utvrđeno je na osnovu farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (pogledati dio 5.2).

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

Kod adolescentnih pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Hyrimoz 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 Hyrimoz. Preporučuje se da pacijent tokom liječenja lijekom Hyrimoz 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 pacijenta.

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

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

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Crohnova bolest kod djece

Preporučena doza lijeka Hyrimoz za pacijente s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na osnovu tjelesne težine (Tabela 4). Hyrimoz se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tabela 4. Doza lijeka Hyrimoz za pedijatrijske pacijente s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina pacijenta	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. sedmice
< 40 kg	• 40 mg u nultoj sedmici i 20 mg u drugoj sedmici U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, obzirom da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: • 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici	—
≥ 40 kg	• 80 mg u nultoj sedmici i 40 mg u drugoj sedmici U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, obzirom da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: • 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u drugoj sedmici	40 mg svake druge sedmice

* Napomena: Hyrimoz je trenutno dostupan samo u količini od 40 mg u napunjenoj šprici/napunjenom injekcionom penu.

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

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

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

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Uveitis kod djece

Preporučena doza lijeka Hyrimoz za pedijatrijske pacijente s uveitisom u dobi od 2 i više godina

određuje se na osnovu tjelesne težine (Tabela 5). Hyrimoz se primjenjuje subkutanom injekcijom.

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

Tabela 5. Doza lijeka Hyrimoz za pedijatrijske pacijente s uveitisom

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

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

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

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

Hyrimoz je dostupan samo u napunjenoj šprici od 40 mg i napunjenom injekcionom penu od 40 mg. Stoga se Hyrimoz ne može davati pacijentima kojima je potrebna doza manja od pune doze od 40 mg.

Ulcerozni kolitis kod djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba kod djece u dobi od 4 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

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

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

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

Način primjene

Hyrimoz se primjenjuje subkutanom injekcijom.

Cjelovita uputstva za primjenu nalaze se u uputstvu o lijeku.

Adalimumab je dostupan u drugim jačinama i oblicima pakovanja.

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 (pogledati dio 4.4).
- Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA klase III/IV) (pogledati dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

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

Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF-a pacijenti su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Pacijente se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom Hyrimoz 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 Hyrimoz ne smije se započeti kod pacijenata s aktivnim infekcijama, uključujući hronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu.

Kod pacijenata koji su bili izloženi tuberkulozi ili pacijenata koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Hyrimoz (pogledati *Druge oportunističke infekcije*).

Pacijente kod kojih se za vrijeme liječenja lijekom Hyrimoz razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Hyrimoz mora se obustaviti ako pacijent 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 Hyrimoz kod pacijenata s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili prethodnim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija kod pacijenata, uključujući istovremenu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

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

Prije početka liječenja lijekom Hyrimoz sve pacijente se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog ("latentnog") oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvatiti detaljnu ocjenu pacijentove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. Kod svih pacijenata treba provesti odgovarajući skrining (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za pacijenta. Pritom ljekari koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih pacijenata.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Hyrimoz (pogledati 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 konzultirati ljekara s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

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

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Hyrimoz kod pacijenata s nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze unatoč negativnom nalazu na tuberkulozu i kod pacijenata s latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi kod kojih se ne može utvrditi adekvatan tok liječenja.

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

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

Druge oportunističke infekcije

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

Ako se kod pacijenta pojave znakovi i simptomi kao što su groznica, 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 Hyrimoz. Kod ovih pacijenata dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s ljekarom koji ima iskustva u liječenju pacijenata s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B kod pacijenata koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili hronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Pacijente je potrebno prije početka terapije lijekom Hyrimoz testirati na HBV infekciju. Kod pacijenata 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 neophodna primjena lijeka Hyrimoz mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njenog prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a kod pacijenata koji su nositelji HBV-a. Kod pacijenata kod kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Hyrimoz i započeti djelotvorna antivirusna terapija uz odgovarajuće suportivne 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 Hyrimoz kod pacijenata 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 Hyrimoz. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema. Kod pacijenata s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Hyrimoz 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 anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Hyrimoz treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

U ispitivanju 64 pacijenta s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima adalimumab kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj grupi. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije kod pacijenata s reumatoidnim artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti kod pacijenata 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 pacijenata liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tok i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se kod mladih odraslih pacijenata 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 lijeka Hyrimoz. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma kod pacijenata liječenih lijekom Hyrimoz ne može se isključiti (pogledati dio 4.8).

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

Sve pacijente, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korištenje imunosupresivne terapije ili pacijente s psorijazom i PUVA liječenjem u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Hyrimoz pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni kod pacijenata liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (pogledati dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, kod pacijenata s umjerenom do teškom hroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, kod pacijenata liječenih infliksimabom nego kod pacijenata u kontrolnoj grupi. Svi pacijenti bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a kod pacijenata s KOPB-om, kao i kod pacijenata 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 pacijente s ulceroznim kolitisom kod kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, pacijenti s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili pacijente koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati 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 pacijenata liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sistemu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Pacijente treba upozoriti da se odmah obrate ljekaru ako se za vrijeme liječenja lijekom Hyrimoz pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna groznica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Hyrimoz kod takvih pacijenata.

Vakcinisanje

Sličan odgovor antitijela na standardnu 23-valentnu pneumokoknu vakcinu i trovalentnu vakcinu protiv gripe opažen je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim vakcinama kod pacijenata liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske pacijente, ako je moguće, vakciniše u skladu sa svim važećim smjernicama za vakcinisanje prije započinjanja liječenja lijekom Hyrimoz.

Pacijenti koji primaju lijek Hyrimoz mogu istovremeno primiti vakcine, ali ne žive vakcine. Djeci koja su u maternici bila izložena lijeku Hyrimoz ne preporučuje se davati žive vakcine (npr. vakcinu BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju lijeka Hyrimoz.

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 pacijenata liječenih adalimumabom. Zato se pacijentima s blagim zatajenjem srca (NYHA klase I/II) Hyrimoz mora davati oprezno.

Primjena lijeka Hyrimoz je kontraindicirana kod pacijenata s umjerenim do teškim zatajenjem srca (pogledati dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, liječenje lijekom Hyrimoz mora se obustaviti.

Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Hyrimoz mogu se razviti autoimuna antitijela. Uticaj dugotrajnog liječenja lijekom Hyrimoz na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako pacijent nakon primjene lijeka Hyrimoz razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na antitijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Hyrimoz ne smije se nastaviti (pogledati 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 ne preporučuje istovremena primjena lijeka Hyrimoz i anakinre (pogledati dio 4.5).

Istovremena primjena lijeka Hyrimoz 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 (pogledati dio 4.5).

Hirurški zahvati

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

Opstrukcija tankog crijeva

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Pogledati dio „Vakcinisanje“.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,8 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je kod pacijenata s reumatoidnim artritismom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i kod 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 djelotvornošću adalimumaba (pogledati dio 5.1).

Kombinirana terapija lijekom Hyrimoz i anakinrom se ne preporučuje (pogledati dio 4.4 „Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tok bolesti ili antagonista TNF-a“).

Kombinirana terapija lijekom Hyrimoz i abataceptom se ne preporučuje (pogledati dio 4.4 „Istovremena primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tok bolesti ili antagonista TNF-a“).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon posljednje doze lijeka Hyrimoz.

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 liječenim adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritisom koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama liječenim adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojega 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 (pogledati dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), 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 prijeći 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% razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga se Hyrimoz može primjenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

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

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitan kod 9506 pacijenata u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tokom perioda do 60 mjeseci ili duže. Ispitivanjima su obuhvaćeni pacijenti s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te pacijenti 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 kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 pacijenata liječenih adalimumabom i 3801 pacijenta koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tokom kontroliranog perioda.

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

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

Uz adalimumab prijavljena su ozbiljna neželjena dejstva. Antagonisti TNF-a, kao što je Hyrimoz, djeluju na imunološki sistem te njihova primjena može uticati na odbranu 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-stanični 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 pacijenata prema učestalosti i tipu bili slični onima kod odraslih pacijenata.

Tabelarni popis neželjenih dejstava

Sljedeći popis neželjenih dejstava zasniva se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazana su u Tabeli 6 prema organskom sistemu 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 neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Uključena su ona najučestalija primijećena kod različitih indikacija. Zvezdica (*) u koloni Organski sistem znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tabela 6. Neželjena dejstva

Organski sistem	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije disajnih puteva (uključujući infekcije donjih i gornjih disajnih puteva, 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 sistema (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 <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, neoplazme na solidnim organima (uključujući rak dojke, neoplazme na plućima i štitnoj žlijezdi), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Poremećaj krvi i limfnog sistema*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sistema*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji nervnog sistema*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija

	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain- Barréov sindrom) ¹⁾
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 ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Vaskularni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, hronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sistemu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, <i>sicca</i> sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolecistijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	Hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimuni hepatitis ¹⁾ ,
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol

	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	često	
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u grudnom košu, edem, pireksija ¹⁾
	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 adalimumaba kod pacijenata s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom sedmično bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

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

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije na mjestu primjene

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

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima kod odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po pacijent-godini kod pacijenata liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po pacijent-godini kod pacijenata koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. To su bili pretežno nazofaringitis, infekcija gornjeg disajnog sistema i sinusitis. Većina pacijenata nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

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

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba kod odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njen 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 pacijenata s izloženošću od 655,6 pacijent-godina tokom ispitivanja adalimumaba kod pacijenata s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti kod 192 pedijatrijska pacijenta s izloženošću od 498,1 pacijent-godina u ispitivanjima adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni kod 77 pedijatrijskih pacijenata s izloženošću od 80,0 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom kod pedijatrijskih pacijenata s hroničnom plak psorijazom.

Zloćudne bolesti nisu primijećene kod 60 pedijatrijskih pacijenata s izloženošću od 58,4 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom kod pedijatrijskih pacijenata s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 sedmica kod odraslih pacijenata 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 pacijent-godina (interval pouzdanosti 95%) kod 5291 pacijenta liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacijent-godina kod 3444 pacijenta iz kontrolne grupe (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci kod pacijenata liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj grupi pacijenata). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti 95%) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 pacijent-godina kod pacijenata liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 pacijent-godina u kontrolnoj grupi pacijenata. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95%) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 pacijent-godina kod pacijenata liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacijent-godina u kontrolnoj grupi. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95%) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 pacijent-godina kod pacijenata liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 pacijent-godina u kontrolnoj grupi.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja adalimumaba koji su u toku ili dovršeni, s ukupno 6427 pacijenta i više od 26439 pacijent-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 pacijent-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 pacijent-godina, a limfoma 1,3 na 1000 pacijent-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od januara 2003. godine do decembra 2010. godine, pretežno kod pacijenata s reumatoidnim artritisom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1000 pacijent-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 pacijent-godina liječenja (pogledati dio 4.4).

Prijavljeni su i rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma kod pacijenata liječenih adalimumabom nakon stavljanja lijeka u promet (pogledati dio 4.4).

Autoantitijela

U ispitivanjima (I - V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma pacijenata u više su vremenskih tačaka testirani na prisutnost autoantitijela. U tim ispitivanjima, kod 11,9% pacijenata liječenih adalimumabom i 8,1% pacijenata koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih autotijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 sedmice primjene lijeka.

Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 pacijenta liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se pacijenti oporavili nakon prekida liječenja. Ni kod jednog pacijenta nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u centralnom nervnom sistemu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao kod pacijenata s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, s kontrolnim periodom koji je trajalo u rasponu od 4

do 104 sedmice, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je kod 3,7% pacijenata liječenih adalimumabom i 1,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao kod pacijenata u dobi od 4 do 17 godina s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i kod pacijenata u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je kod 6,1% pacijenata liječenih adalimumabom i 1,3% pacijenata 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 pacijenata s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do < 4 godine.

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

U ispitivanju faze III adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dva 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) pacijenata, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istovremenoj terapiji imunosupresivima.

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

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

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početna doza od 160 mg u nultoj sedmici i 80 mg u 2. sedmici, a zatim 40 mg svake sedmice počevši od 4. sedmice) kod pacijenata s gnojnim hidradenitisom, uz kontrolni period u trajanju od 12 do 16 sedmica, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su kod 0,3% pacijenata liječenih adalimumabom i 0,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

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

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, pacijenti s povišenim razinama 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 pacijenata koji su primali adalimumab.

Istovremena primjena azatioprina/6-merkaptopurina

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

Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

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

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik

i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj 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. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: 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. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α).

ATC: L04AB04

Hyrimoz je biosličan lijek. Detaljne informacije su dostupne na internetskoj stranici Evropske 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 staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

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

Farmakodinamički učinci

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

Kod pacijenata s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim hidradenitisom primijećeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. Kod pacijenata s Crohnovom bolešću, primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje eksprimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice kod pacijenata liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

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

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 pacijenta 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, kod kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako pacijent ne podnosi metotreksat) jednom sedmično i kod kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom sedmično. Pacijenti 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 pacijenata 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. Pacijenti nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tok bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 pacijenata s umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi ≥ 18 godina koji nisu djelotvorno 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. Pacijenti 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, dok je treća grupa svake sedmice naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (jedna sedmica 40 mg adalimumaba, druga sedmica placebo). Po završetku prve 52 sedmice, 457 pacijenata 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 pacijenata u dobi ≥ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom. U ispitivanje su mogli biti uključeni pacijenti 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. Pacijenti su nasumično podijeljeni u dvije grupe od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svake druge sedmice tokom 24 sedmice.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih pacijenata 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 uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svake dvije sedmice/metotreksat), monoterapije adalimumabom (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 pacijenata 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 pacijenata kod kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24, odnosno 26 sedmice liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak pacijenata kod kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 sedmice liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je uspoređivanje 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 pacijenata 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 Tabeli 7.

Tabela 7. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebo (postotak pacijenata)

Odgovor	Ispitivanje RA Ia**		Ispitivanje RA IIa**		Ispitivanje RA IIIa**	
	Placebo/ MTX ^c n = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab ^b n = 113	Placebo/ MTX ^c n = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c n = 207
ACR 20						
6 mjeseci	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%

^a Ispitivanje RA I nakon 24 sedmice, ispitivanje RA II nakon 26 sedmica, ispitivanje RA III nakon 24 sedmice i nakon 52 sedmice

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svake druge sedmice

^c MTX = metotreksat

** $p < 0,01$, adalimumab u usporedbi s placebo

U ispitivanjima RA I - IV sve pojedinačne komponente kriterija ACR odgovora (broj bolnih i otečenih zglobova, ljekarova i pacijentova ocjena aktivnosti bolesti i boli, indeks onesposobljenosti (HAQ) i razine CRP-a (mg/dl)) pokazale su poboljšanje nakon 24 ili 26 sedmica primjene adalimumaba u odnosu na placebo. U ispitivanju RA III to se poboljšanje održalo 52 sedmice.

Kod većine je pacijenata 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 pacijenata koji su bili randomizirani u grupi 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 pacijenata. 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 pacijenata liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego kod pacijenata koji su primali placebo uz standardnu skrb ($p < 0,001$).

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

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni pacijenti u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom 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 (pogledati Tabelu 8).

Tabela 8. ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak pacijenata)

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

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom 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 pacijenta 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 pacijenta (90,6%) imala odgovor ACR 20, 127 pacijenata (74,7%) odgovor ACR 50, a 102 pacijenta (60,0%) odgovor ACR 70.

Nakon 52 sedmice liječenja, klinička remisija postignuta je kod 42,9% pacijenata liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($\text{DAS28 [CRP]} < 2,6$) u usporedbi s 20,6% pacijenata koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4% pacijenata koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti kod pacijenata s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom. Odgovor pacijenata u dvije grupe liječene monoterapijom bio je sličan ($p = 0,447$).

Od 342 ispitanika prvobitno randomizirana za monoterapiju lijekom adalimumab 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 pacijenata 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 njezinih komponenti, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi kod pacijenata liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego kod pacijenata liječenih samo metotreksatom tokom 6 i 12 mjeseci (pogledati Tabelu 9).

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

Tabela 9. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tokom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

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

^a metotreksat

^b 95%-tni interval pouzdanosti za razliku u promjeni rezultata između metotreksata i adalimumaba

^c na osnovu analize ranga

^d suženje zglobnih prostora (eng. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbira bodova prema Sharpu (Tabela 10).

Tabela 10. 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 ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
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

^a p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^b p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

^c p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 sedmice liječenja, postotak pacijenata 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 usporedbi sa grupom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37,4% 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 pacijenata prvobitno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 kod pacijenata prvobitno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom te 3,9 kod pacijenata prvobitno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio pacijenata bez radiološke progresije iznosio je 31,3%, 23,7% odnosno 36,7%.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana 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 kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen 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) potvrđuju 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 pacijenata liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s pacijentima 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.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost 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 djelotvornost 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 pacijenti su podijeljeni u dvije grupe, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona koja nije (označena s ne-MTX). Pacijenti u ne-MTX grupi ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dvije sedmice prije uzimanja ispitivanog lijeka. Pacijenti su i dalje uzimali stabilne doze NSAID-a i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi pacijenti su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svake druge sedmice kroz 16 sedmica. Raspored pacijenata prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tokom ove faze prikazan je u Tabeli 11.

Tabela 11. Raspored pacijenata prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

Starosna grupa	Početni broj pacijenata 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

Pacijenti 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/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svake druge sedmice kroz 32 sedmice ili do ponovne reaktivacije bolesti. Reaktivacija bolesti definirana je pogoršanjem od $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30% u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 sedmice, odnosno nakon reaktivacije bolesti, pacijenti su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja (Tabela 12).

Tabela 12. 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 djelotvornost				
Dvostruko slijepa - 32 sedmice	Adalimumab/ MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktivacija bolesti pri kraju perioda od 32 sedmice ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c

Medijan vremena do reaktivacije bolesti	> 32 sedmice	20 sedmica	> 32 sedmice	14 sedmica
---	--------------	------------	--------------	------------

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

^b $p = 0,015$

^c $p = 0,031$

Među pacijentima 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 pacijenata 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 pacijenata razvilo antitijela kada su pacijenti primali kombiniranu 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 pacijenata kod kojih primjena metotreksata nije prikladna (pogledati dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost 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.

Pacijenti su primali 24 mg/m² 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 pacijenata), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 sedmica u otvorenom produžetku ispitivanja kod pacijenata koji su primali adalimumab kroz ovaj period. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 sedmica ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih pacijenata (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritisom povezanim s entezitisom. Pacijenti su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svake druge sedmice tokom 12 sedmica. Nakon dvostruko slijepog perioda oslijedio je otvoreni period tokom kojeg su pacijenti primali 24 mg/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svake druge sedmice supkutano tokom najviše 192 dodatne sedmice. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. sedmice u broju aktivnih zglobova s artritisom (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 pacijenata u grupi liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) kod pacijenata u grupi koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata u broju aktivnih zglobova s artritisom održalo se tokom otvorenog perioda kroz 156 sedmica ispitivanja za 26 od 31 (84%) pacijenata u grupi liječenoj lijekom adalimumab koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina pacijenata 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.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolirana ispitivanja, kroz 24 sedmice ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice kod 393 pacijenta 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 pacijenata (20,1%) istovremeno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti, a 37 pacijenata (9,4%) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su pacijenti svake druge sedmice dobivali 40 mg adalimumaba supkutano 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 supkutano svake druge sedmice. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja oni su se smatrali pacijentima bez odgovora na terapiju.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je učestvovalo 315 pacijenata, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa kod pacijenata koji su primali adalimumab u odnosu na pacijente koji su primali placebo. To se poboljšanje prvi put uočilo u drugoj sedmici i održalo se 24 sedmice (Tabela 13).

Tabela 13. Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje I smanjenje znakova i simptoma

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

***, ** Statistički značajno uz $p < 0,001$, $p < 0,01$ za sve usporedbe 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*)

Pacijentima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. sedmici znatno popravila i održala 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 kontroliranom placebom AS II, u kojem su učestvovala 82 odrasla pacijenta s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba bila je ispitana u dva randomizirana, dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja kod pacijenata s ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA).

Ispitivanje nr-axSpA I evaluiralo je pacijente s aktivnim nr-axSpA. Ispitivanje nr-axSpA II bilo je ispitivanje prekida liječenja kod pacijenata s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tokom otvorenog liječenja adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

U ispitivanju nr-axSpA I, adalimumab u dozi od 40 mg svake druge sedmice ispitivan je kod 185 pacijenata u randomiziranom dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, kroz 12 sedmica kod pacijenata s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u grupi pacijenata koji su primali adalimumab i 6,5 u grupi koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili ≥ 1 NSAID-a, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAID-a.

Na početku su 33 pacijenta (18%) istovremeno liječena antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti, a 146 (79%) NSAID-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su pacijenti svake druge sedmice dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatne 144 sedmice. Rezultati u 12. sedmici pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA kod pacijenata koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (Tabela 14).

Tabela 14. Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju nr-axSpA I

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

^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 promjena od početne vrijednosti

^e 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 sve usporedbe adalimumaba s placebo

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

Inhibicija upale

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

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana 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*

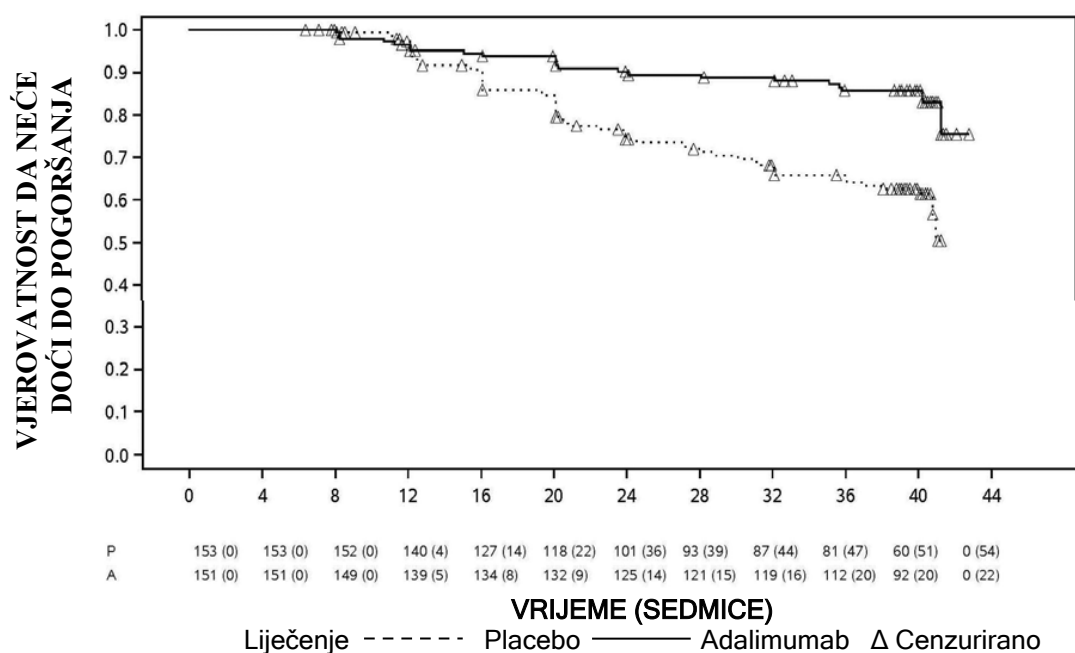
Score, PCS) upitnika SF-36 u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tokom otvorenog produžetka ispitivanja do 156. sedmice.

Ispitivanje nr-axSpA II

673 pacijenta s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI] bila je 7,0) koji su imali neodgovarajući odgovor na ≥ 2 NSAIL-a, ili netoleranciju ili kontraindikaciju za NSAIL-e bili su uključeni u otvoreni period ispitivanja nr-axSpA II tokom kojeg su primali adalimumab 40 mg svake druge sedmice tokom 28 sedmica. Ti pacijenti također su imali objektivni dokaz upale u sakroilijakalnim zglobovima ili kičmi na MR ili povišen hs-CRP. Pacijenti koji su postigli trajnu remisiju kroz najmanje 12 sedmica (N = 305) (ASDAS $<1,3$ u sedmicama 16, 20, 24 i 28) tokom otvorenog perioda bili su zatim randomizirani da bi primali bilo kontinuirano liječenje s adalimumabom 40 mg svake druge sedmice (N = 152) ili placebo (N = 153) tokom dodatnih 40 sedmica u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom periodu (ukupno trajanje ispitivanja 68 sedmica). Ispitanicima kojima se stanje pogoršalo tokom dvostruko slijepog perioda, bilo je dozvoljeno liječenje s adalimumabom 40 mg svake druge sedmice kao terapijom spasa, kroz najmanje 12 sedmica.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio pacijenata bez pogoršanja do 68. sedmice ispitivanja. Pogoršanje je definirano kao ASDAS $\geq 2,1$ kod dvije uzastopne posjete u razmaku od četiri sedmice. Veći udio pacijenata na adalimumabu nije imao pogoršanje bolesti tokom dvostruko slijepog perioda, u usporedbi s onima na placebo (70,4% prema 47,1%, $p < 0,001$) (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-ove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do pogoršanja u ispitivanju nr-axSpA II



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

Od 68 pacijenata koji su imali pogoršanje u grupi koja je bila određena za prekid liječenja, 65 je završilo liječenje spasa s adalimumabom kroz 12 sedmica, od čega se 37 (56,9%) vratilo u remisiju (ASDAS $<1,3$) nakon 12 sedmica od ponovnog početka otvorenog liječenja.

Do 68. sedmice pacijenti koji su primali kontinuirano liječenje adalimumabom pokazali su statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u usporedbi s pacijentima kojima je bio određen prekid liječenja tokom dvostruko slijepog perioda ispitivanja (Tabela 15).

Tabela 15. Djelotvornost u placebom kontroliranom periodu za ispitivanje nr-axSpA II

Dvostruko slijepi odgovor u 68. sedmici	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a Djelimična remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c Neaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Djelimično pogoršanje ^d	64,1%	40,8%***

^a Međunarodno društva za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

^b Početna vrijednost definirana je kao početna vrijednost otvorenog ispitivanja kada pacijenti imaju aktivnu bolest

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Djelimično pogoršanje definirano kao ASDAS $\geq 1,3$ ali $< 2,1$ kod 2 uzasopne posjete

***, ** Statistički značajno kod $p < 0,001$ odnosno $< 0,01$ za sve usporedbe između adalimumaba i placeba

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice ispitivano je kod pacijenata s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritisom u dva placebom kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 sedmice obuhvaćeno je 313 odraslih pacijenata koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima.

Približno 50% tih pacijenata uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 sedmica obuhvaćeno je 100 odraslih pacijenata koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tok bolesti. Nakon završetka oba ispitivanja, 383 pacijenta uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivali 40 mg adalimumaba svake druge sedmice.

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

Tabela 16. ACR odgovor u placebom kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak pacijenata)

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%***	16%	39%*
24. sedmica	15%	57%***	N/P	N/P
ACR 50				
12. sedmica	4%	36%***	2%	25%***
24. sedmica	6%	39%***	N/P	N/P
ACR 70				
12. sedmica	1%	20%***	0%	14%*
24. sedmica	1%	23%***	N/P	N/P

*** $p < 0,001$ za sve usporedbe adalimumaba s placebom

* $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumaba s placebom N/P nije primjenjivo

ACR odgovori pacijenata 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, u 24. sedmici dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su pacijenti primali adalimumab ili placebo, te u 48. sedmici otvorenog dijela ispitivanja, kada su svi pacijenti 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 usporedbi s placebom smanjila brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Pacijenti koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost $\pm$ standardno odstupanje) od $0,8 \pm 2,5$ (24. sedmica), a pacijenti liječeni adalimumabom $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) (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 pacijenata liječenih adalimumabom je u odnosu na pacijente liječene placebom 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 djelotvornost adalimumaba ispitivala se kod odraslih pacijenata 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] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73% uključenih pacijenata prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala kod odraslih pacijenata 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 pacijenata u tri perioda terapije. U periodu A pacijenti 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, pacijenti 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. Pacijenti 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 ili adalimumab 40 mg svake druge sedmice ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih grupa 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) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 pacijenta. Pacijenti 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 usporedbi adalimumaba i MTX-a za period terapije duži od 16 sedmica. Pacijentima 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 svih ispitivanih grupa 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%).

Pacijenti koji su učestvovali 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 pacijenata kod kojih je od početka ispitivanja do 16. sedmice postignut odgovor PASI 75 (pogledati Tabele 17 i 18).

Tabela 17. Ispitivanje Ps I (REVEAL) - rezultati djelotvornosti nakon 16 sedmica

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

^a Postotak pacijenata s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b p < 0,001, adalimumab naspram placebo

Tabela 18. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) rezultati djelotvornosti nakon 16 sedmica

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svake druge sedmice N = 108 n (%)
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, b}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{c, d}
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, b}

^a p < 0,001 adalimumab 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% pacijenata s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. sedmice pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5% pacijenata 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 pacijentima 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 u 38% (25/66) pacijenata nakon 12 sedmica terapije, odnosno u 55% (36/66) pacijenata nakon 24 sedmice terapije.

Ukupno su 233 pacijenta 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 pacijenata iznosila 74,7%, odnosno 59,0% nakon dodatnih 108 sedmica otvorene terapije (ukupno 160 sedmica). U analizi u kojoj su se svi pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali pacijentima 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 pacijenata sa stabilnim odgovorom na terapiju učestvovalo 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 median vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat „umjereno“ ili gore). Niti jedan od tih pacijenata nije doživio povrat (*rebound*) bolesti u periodu kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5% (218/285) pacijenata 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 pacijente s relapsom odnosno 88,8% [95/107] za pacijente 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 usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi 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 usporedbi s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među pacijentima 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) pacijenata i u 24. sedmici kod 37,8% (132/349) pacijenata.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo kod 72 pacijenta s umjerenom do teškom hroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Pacijenti 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 pacijenata koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti“ ili „gotovo bez bolesti“ za šake i/ili stopala u usporedbi s pacijentima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3% [P = 0,014]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo kod 217 odraslih pacijenata s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Pacijenti 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 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), ljekarovu 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) (pogledati Tabelu 19). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak kod pacijenata s psorijazom noktiju i različitim stepenom zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ tjelesne površine [60% pacijenata] te $< 10\%$ i $\geq 5\%$ tjelesne površine [40% pacijenata]).

Tabela 19. Ispitivanje Ps IV rezultati djelotvornosti 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 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stepena (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab naspram placeba					

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

Plak psorijaza kod djece

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

Pacijenti 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 djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj pacijenata 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.

Tabela 20. Rezultati djelotvornosti kod pedijatrijskih pacijenata s plak psorijazom u 16. sedmici

	MTX ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svake druge sedmice N = 38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno ^c	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 pacijenata 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). Pacijenti 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 onima 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.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja kod odraslih pacijenata 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. Pacijenti u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadija II ili III prema Hurleyevoj klasifikaciji te najmanje 3 apscesa ili upalna nodula.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 pacijenata tokom 2 perioda liječenja. Tokom perioda A pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u 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, pacijenti 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). Pacijentima 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 pacijenata tokom 2 perioda liječenja. Tokom perioda A pacijenti 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, 19,3% pacijenata nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 sedmica terapije, pacijenti koji su tokom perioda A primali adalimumab 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). Pacijenti koji su u periodu A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u periodu B.

Pacijenti koji su učestvovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su učestvovati u otvorenom produžetku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svake sedmice u dozi od 40 mg. Prosječna izloženost u cjelokupnoj populaciji na adalimumabu iznosila je 762 dana. Tokom sva 3 ispitivanja pacijenti su

svakodnevno koristili topikalni antiseptički rastvor.

Klinički odgovor

Smanjenje upalnih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocjenjivali su se na osnovu 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 kod pacijenata 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 pacijenata liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je sedmici značajno veći udio pacijenata u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (pogledati Tabelu 21). Kod pacijenata liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tokom prvih 12 sedmica liječenja.

Tabela 21. Rezultati djelotvornosti nakon 12 sedmica, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svake sedmice	Placebo	Adalimumab 40 mg svake sedmice
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%)*	N = 163 45 (27,6%)	N = 163 96 (58,9%)*
Smanjenje kožne boli za ≥30% ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N = 111 23 (20,7%)	N = 105 48 (45,7%)*

* P < 0,05, ***P < 0,001, adalimumab naspram placeba

^a Među svim randomiziranim pacijentima

^b Među pacijentima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj skali 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 pacijenata 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 kvalitetu života vezanu uz zdravlje specifičnu za kožne bolesti, koja se određivala indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opće zadovoljstvo pacijenata 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 pacijentima koji su u 12. sedmici ostvarili barem djelimičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake sedmice, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. sedmici bila je veća kod onih pacijenata koji su nastavili primati adalimumab svake sedmice nego kod pacijenata kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svake druge sedmice ili onih kojima je liječenje ukinuto (pogledati Tabelu 22).

Tabela 22. Udio pacijenata^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. sedmici po preraspodjeli, nakon što su 12 sedmica 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%)

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

^b Pacijenti koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti ispitivanja i vodili su se kao pacijenti bez odgovora

Među pacijentima koji su u 12. sedmici ostvarili barem djelimičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svake sedmice, stopa HiSCR-a u 48. sedmici iznosila je 68,3%, a u 96. sedmici 65,1%. U dugoročnom liječenju adalimumabom 40 mg sedmično tokom 96 sedmica nisu otkrivene nove sigurnosne informacije.

Među pacijentima kojima je liječenje adalimumabom ukinuto nakon 12. sedmice 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%).

Adolescentni gnojni hidradenitis

Nisu provedena klinička ispitivanja s adalimumabom kod adolescentnih pacijenata s gnojnim hidradenitisom. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih pacijenata s gnojnim hidradenitisom predviđa se na osnovu dokazane djelotvornosti i povezanosti izloženosti i odgovora kod odraslih pacijenata s gnojnim hidradenitisom kao i vjerovatnosti da su tok bolesti, patofiziologija i učinci lijeka u suštini slični kao kod odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba kod adolescentne populacije s gnojnim hidradenitisom zasniva se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (pogledati dio 5.2).

Crohnova bolest

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima kod više od 1500 pacijenata s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istovremene stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova bile su dozvoljene te je 80% pacijenata nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitivala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od 4 terapijske grupe: placebo u nultoj sedmici i nakon 2 sedmice, 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 80 mg nakon 2 sedmice, 80 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 40 mg nakon 2 sedmice, 40 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 20 mg nakon 2 sedmice. U ispitivanju CD II, 325 pacijenata 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. Pacijenti kod kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg toka istraživanja i stoga ti pacijenti nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 pacijenta primila 80 mg adalimumaba u nultoj sedmici i 40 mg dvije sedmice kasnije. U četvrtoj sedmici pacijenti 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. Pacijenti s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. sedmici stratificirani su i analizirani odvojeno od pacijenata bez kliničkog odgovora u 4. sedmici. Postepeno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 sedmica.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tabeli 23.

**Tabela 23. Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora
(postotak pacijenata)**

	Ispitivanje CD I: pacijenti koji nisu prije uzimali infliksimab	Ispitivanje CD II: pacijenti 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 sparene usporedbe 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% pacijenata (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% pacijenata 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 Tabeli 24.

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 pacijenata koji su primali adalimumab u odnosu na grupu pacijenata koja je primala placebo.

Tabela 24. Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak pacijenata)

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

* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

**p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među pacijentima koji u 4. sedmici nisu imali klinički odgovor, 43% pacijenata koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor do 12. sedmice u odnosu na 30% u grupi pacijenata koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki pacijenti 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 (pogledati dio 4.2).

117/276 pacijenata iz ispitivanja CD I i 272/777 pacijenata iz ispitivanja CD II i III praćeno je tokom

najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 pacijenata nastavilo je biti u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao kod 102 odnosno 233 pacijenta.

Kvaliteta života

U 4. sedmici ispitivanja CD I i CD II, kod pacijenata 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 pacijenata koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 56. sedmici, kao i u grupama pacijenata koji su primali adalimumab u odnosu na grupu koja je primala placebo.

Crohnova bolest kod djece

Djelotvornost 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), definiranom 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 Tabeli 25.

Tabela 25. Režim održavanja

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

Rezultati djelotvornosti

Primarni ishod ispitivanja bio je klinička remisija u 26. sedmici, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10.

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tabeli 26. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tabeli 27.

**Tabela 26. Ispitivanje Crohnove bolesti kod djece
PCDAI klinička remisija i odgovori**

	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 usporedbi s niskom dozom

**Tabela 27. Ispitivanje 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 ¹
Prekinuti kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
26. sedmica	84,8%	65,8%	0,066
52. sedmica	69,7%	60,5%	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N = 60	N = 57	
52. sedmica	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. sedmica	46,7%	38,1%	0,608
52. sedmica	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom

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

³ definirano 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 kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu pacijenata (n = 100) iz ispitivanja pedijatrijskih pacijenata s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja.

Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0% (37/50) od 50 pacijenata koji su ostali u ispitivanju i dalje su bili u kliničkoj remisiji dok je 92,0% (46/50) pacijenata nastavilo imati klinički odgovor prema PCDAI.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod odraslih pacijenata 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 pacijenata 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, pacijenti u obje grupe liječene adalimumabom primali su 40 mg svake druge sedmice. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmoj sedmici.

U ispitivanju UC-II, 248 pacijenata 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 pacijenata primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali se se radi određivanja indukcije remisije u osmoj sedmici i održavanja remisije u 52. sedmici.

Pacijenti 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 Tabeli 28.

Tabela 28. Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak pacijenata)

	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%*
Pacijenti u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	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 ≤ 2 bez podrezultata > 1 ;

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i $\geq 30\%$, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. rectal bleeding subscore, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

* $p < 0,05$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

** $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od pacijenata 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 ≥ 90 dana.

Oko 40% pacijenata u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je kod tih pacijenata smanjena u odnosu na pacijente koji nisu prethodno liječeni antagonistima TNF-a. Među pacijentima 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.

Pacijenti iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75% (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelimičnom 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 pacijent-godini u odnosu na 0,26 po pacijent-godini u grupi koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s UC-om bile su 0,12 po pacijent-godini u odnosu na 0,22 po pacijent-godini.

Kvaliteta života

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

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se kod odraslih pacijenata s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući pacijente s izoliranim anteriornim uveitisom, u dva randomizirana, dvostruko maskirana, placebo kontrolirana ispitivanja (UV I i II).

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

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

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 pacijenata 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 postepeno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. sedmice.

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

Pacijenti koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 sedmica. Pacijenti 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 pacijenata liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (pogledati Tabelu 29). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (pogledati Sliku 2).

Tabela 29. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	p vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. sedmici ili nakon 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 ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

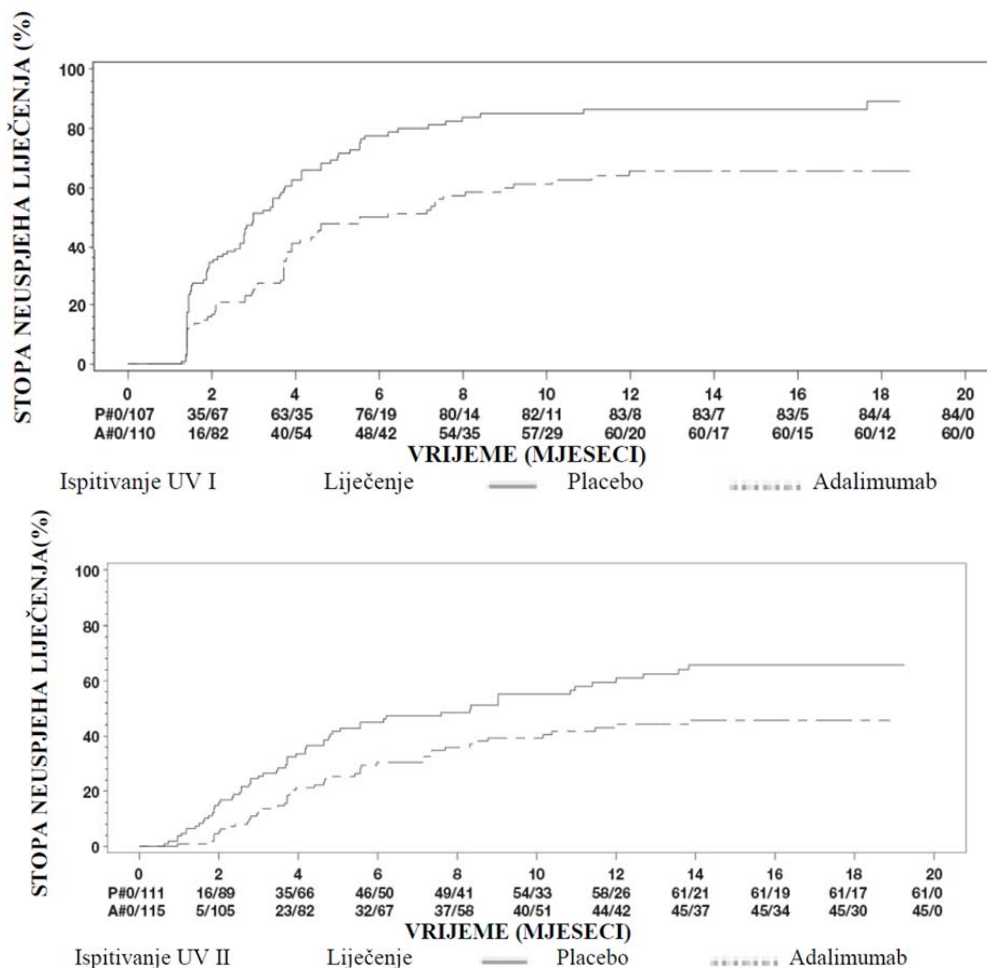
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. sedmici ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u 2. sedmici ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

^b Dvostrana P-vrijednost iz log rang testa.

^c NP = ne može se procijeniti. Manje od polovine pacijenata pod rizikom imalo je događaj.

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje 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)



Napomena: P# = Placebo (broj događaja/broj pacijenata pod rizikom); A# = Adalimumab (broj događaja/broj pacijenata 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 komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključena u nekontrolirani 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 djelotvornosti. Od preostala 364 pacijenta, 269 ocjenjivih pacijenata (74%) učestvovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tokom 78 sedmica. Prema pristupu zasnovanom na opaženim podacima, kod 216 (80,3%) pacijenata bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stepen prema broju stanica 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 istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6% 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 pacijentima koji su prekinuli učešće 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 funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali pacijenti. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opšti vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Uveitis kod djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom kod 90 pedijatrijskih pacijenata 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. Pacijenti 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.

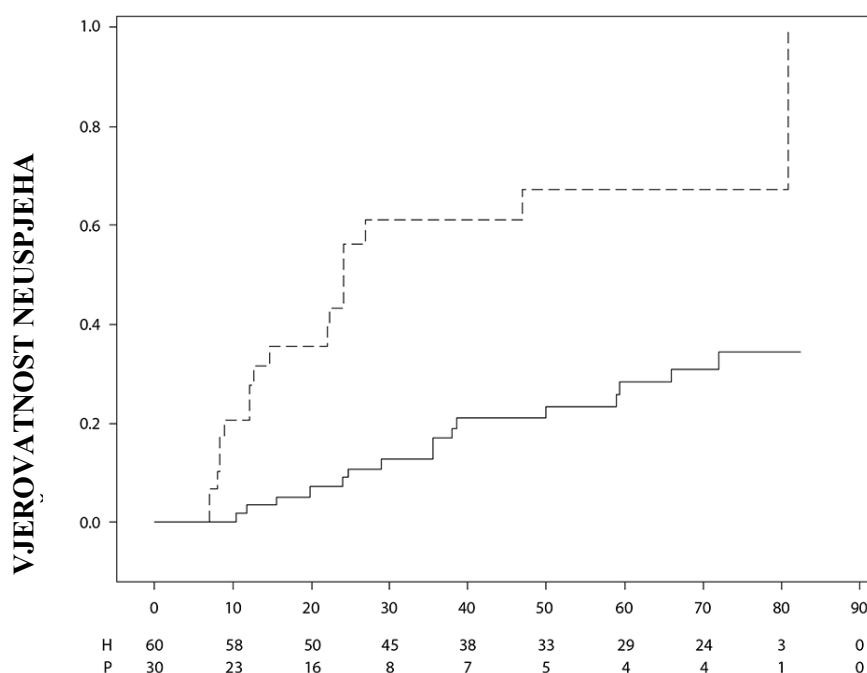
Primarna mjera ishoda bilo je 'vrijeme do neuspjeha liječenja'. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelimično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istovremena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

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (pogledati Sliku 3, $P < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 sedmicu kod ispitanika koji su primali placebo, dok se kod ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovine tih ispitanika.

Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda ($HR = 0,25$ [95% CI: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa kod djece



	VRIJEME (SEDMICE)	
Liječenje	----- Placebo -----	Adalimumab

Napomena: P = Placebo (broj pacijenata pod rizikom); H = adalimumab (broj pacijenata pod rizikom).

Imunogenost

Tokom liječenja adalimumabom mogu se razviti antitijela na adalimumab. Stvaranje antitijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti antitijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja s referentnim lijekom koji sadrži adalimumab kod jedne ili više podgrupa pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa (pogledati dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija i distribucija

Nakon supkutane primjene jednokratne doze od 40 mg, adalimumab se sporo apsorbira i raspodjeljuje, a najviše koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primjene. Prosječna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba procijenjena nakon primjene jednokratne supkutane doze od 40 mg bila je 64% u tri ispitivanja. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg, koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dvije sedmice. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine pacijenata s reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svake dvije sedmice kod odraslih pacijenata 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 supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svake dvije sedmice, odnosno svake sedmice.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svake druge sedmice kod pacijenata s poliartikularnim 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 $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) za adalimumab bez istovremene primjene metotreksata i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) uz istovremenu primjenu metotreksata.

Kod pacijenata s poliartikularnim 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/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) za adalimumab bez istovremene primjene metotreksata i $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) uz istovremenu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svake druge sedmice kod pacijenata 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 $8,8 \pm 6,6$ µg/ml za adalimumab bez istovremene primjene metotreksata i $11,8 \pm 4,3$ µg/ml uz istovremenu primjenu metotreksata.

Nakon supkutane primjene adalimumaba od 40 mg svake druge sedmice kod odraslih pacijenata s ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom, srednja vrijednost ($\pm$ SD) ravnotežne koncentracije u 68. sedmici bila je $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

Kod odraslih pacijenata 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 supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (do maksimalno 40 mg) svake druge sedmice kod pedijatrijskih pacijenata s hroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost $\pm$ SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 $\pm$ 5,8 μ g/ml (79% CV).

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

Izloženost adalimumabu kod adolescentnih pacijenata s gnojnim hidradenitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na osnovu farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (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 utjecati 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 pacijenata 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 μ g/ml, odnosno 12 μ g/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultoj sedmici i zatim 80 mg u drugoj sedmici. Kod pacijenata s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge sedmice, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 μ g/ml.

Kod pedijatrijskih pacijenata 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 su sedmici pacijenti na osnovu tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u grupi 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 μ g/ml kod pacijenata tjelesne težine $\geq$ 40 kg (160/80 mg) i 10,6 $\pm$ 6,1 μ g/ml kod pacijenata tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

Kod pacijenata 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 μ g/ml za grupu koja je primala standardnu dozu i 3,5 $\pm$ 2,2 μ g/ml za grupu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se kod pacijenata koji su nastavili primati adalimumab svake druge sedmice kroz 52 sedmice. Kod pacijenata 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 μ g/ml (40/20 mg, sedmično) i 6,7 $\pm$ 3,5 μ g/ml (20/10 mg, sedmično).

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

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

Izloženost adalimumabu kod pedijatrijskih pacijenata s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na osnovu farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (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. Predviđene razine 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 usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba kod pacijenata liječenih sa 80 mg svake druge sedmice i u onih liječenih sa 40 mg svake sedmice (uključujući odrasle pacijente s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, pacijente s adolescentnim gnojnim hidradenitisom i pedijatrijske pacijente ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje kod pedijatrijske populacije

Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovina 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 njegove djelotvornosti kod pedijatrijskih pacijenata 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 osnovu podataka dobivenih kod više od 1300 pacijenata s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s pacijentovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob pacijenta imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onog koji nije vezan za antitijela na adalimumab) niže kod pacijenata s mjerljivim razinama antitijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne upućuju na poseban rizik za ljude na osnovu 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 usljed 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 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

adipinska kiselina
monohidrat limunske kiseline
natrij hlorid
manitol
polisorbat 80
hidrohlordna kiselina (za podešavanje pH)
natrij hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok trajanja

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.

Napunjenu špricu/injekcioni pen čuvati u vanjskom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena šprica ili napunjeni injekcioni pen može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 21 dan. Napunjenu špricu ili napunjeni injekcioni pen obavezno zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 21 dan.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Hyrimoz 40 rastvor za injekciju u napunjenoj šprici

Hyrimoz se nalazi u jednokratnoj šprici od stakla tipa I sa gumenim čepom i iglom od nehrđajućeg čelika sa automatskom zaštitom za iglu, sa hvatištem za prste, gumenim zatvaračem za iglu i plastičnim klipom, sa 0,8 ml rastvora.

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u jednokratnom napunjenom SensoReady injekcionom penu

Hyrimoz se nalazi u jednokratnoj napunjenoj šprici montiranoj u trouglasti injekcioni pen (SensoReady) sa providnim prozorčićem i oznakom. Šprica unutar injekcionog pena napravljena je od stakla tipa I sa iglom od nehrđajućeg čelika sa unutrašnjim gumenim zatvaračem za iglu sa 0,8 ml rastvora.

Pakovanja od 1 odnosno 2 napunjene šprice.

Pakovanja od 1 odnosno 2 injekciona pena.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

Detaljna uputstva za primjenu nalaze se u uputstvu o lijeku u pakovanju, u dijelu 7 „Uputstvo za upotrebu“.

6.7 Režim izdavanja lijeka

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

7. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10, 6336 Langkampfen, Austrija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestrasse 10, 6336 Langkampfen, Austrija

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici; 1 napunjena šprica u kutiji;

reg.br.: 04-07.3-1-6252/ 20 od 29.11.2021

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenoj šprici; 2 napunjene šprice u kutiji;

reg.br.: 04-07.3-1-6253/ 20 od 29.11.2021

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu; 1 injekcioni pen u kutiji;

reg.br.: 04-07.3-1-6254/ 20 od 29.11.2021

Hyrimoz 40 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu; 2 injekciona pena u kutiji;
reg.br: 04-07.3-1-6255/ 20 od 29.11.2021

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA
07.08. 2024. godine