

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8

### **1. IME LEKA**

Hulio<sup>®</sup>, 40 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: adalimumab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Hulio, 40 mg, rastvor za injekciju u napunjenom penu

Jedan napunjen injekcioni pen od 0,8 mL sadrži 40 mg adalimumaba.

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedan napunjen injekcioni pen sadrži 38,2 mg sorbitola (E420).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.

Bistar ili blago opalescentan, bezbojan do žuto-svetlo smeđe obojen rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### Reumatoidni artritis

Lek Hulio je, u kombinaciji sa metotreksatom, indikovano za:

- lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa kod odraslih osoba, kada odgovor na antireumatske lekove koji modifikuju tok bolesti, uključujući metotreksat, nije bio zadovoljavajući.
- lečenje teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa odraslih, koji nisu prethodno lečeni metotreksatom.

Lek Hulio se može primeniti i kao monoterapija u slučajevima kada pacijenti ne podnose metotreksat ili kada kontinuirana primena metotreksata nije odgovarajuća.

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

##### Juvenilni idiopatski artritis

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Lek Hulio je, u kombinaciji sa metotreksatom, indikovano za terapiju aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, kod dece uzrasta od 2 godine, kod kojih odgovor na jedan ili više antireumatskih lekova

koji modifikuju tok bolesti (ARMB), nije bio zadovoljavajući. Lek Hulio se može primeniti kao monoterapija u slučajevima kada pacijenti ne podnose metotreksat ili kada se kontinuiranom primenom metotreksata ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor (za efikasnost u monoterapiji videti odeljak 5.1). Nije proučavana upotreba adalimumaba kod dece mlađe od 2 godine.

#### *Artritis povezan sa entezitisom*

Lek Hulio je indikovano za lečenje aktivnog artritisa povezanog sa entezitisom kod pacijenata uzrasta 6 i više godina, kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (videti odeljak 5.1).

#### Aksijalni spondiloartritis

##### *Ankilozirajući spondilitis (AS)*

Lek Hulio je indikovano za lečenje teškog aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih osoba kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju.

##### *Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS*

Lek Hulio je indikovano za lečenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiografskog dokaza AS, kada su prisutni objektivni znaci inflamacije, povećani CRP i/ili MRI, kod odraslih osoba kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor terapijom nesteroidnim antiinflamatornim lekovima ili kod kojih postoji nepodnošljivost na pomenutu konvencionalnu terapiju.

#### Psorijazni artritis

Lek Hulio je indikovano za lečenje aktivnog i progresivnog psorijaznog artritisa odraslih osoba kod kojih prethodna terapija antireumatskim lekovima koji modifikuju bolest nije dala zadovoljavajući odgovor. Pokazano je da kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (videti odeljak 5.1) adalimumab redukuje stepen progresije oštećenja perifernih zglobova, što je potvrđeno rentgenografski, i da poboljšava fizičku funkciju.

#### Psorijaza

Lek Hulio je indikovano za terapiju umerene do teške hronične plak psorijaze kod odraslih pacijenata koji su kandidati za sistemsku terapiju.

#### Plak psorijaza kod dece

Lek Hulio je indikovano za lečenje teške hronične plak psorijaze kod dece i adolescenata uzrasta od 4 ili više godina kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapiju.

#### Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*)

Lek Hulio je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog zapaljenja znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa/acne inversa*) kod odraslih pacijenata i adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko lečenje gnojnog zapaljenja znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa*) (videti odeljke 5.1 i 5.2).

#### Crohn-ova bolest

Lek Hulio je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivne *Crohn*-ove bolesti, kod odraslih pacijenata kod kojih prethodno lečenje kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije dalo zadovoljavajući odgovor ili kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije na pomenutu konvencionalnu terapiju.

### Pedijatrijski oblik *Crohn*-ove bolesti

Lek Hulio je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivne *Crohn*-ove bolesti kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 ili više godina), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor konvencionalnom terapijom, uključujući prvenstveno nutricionu terapiju, kortikosteroid i/ili imunomodulator, ili kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije za primenu pomenute konvencionalne terapije.

### Ulcerozni kolitis

Lek Hulio je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata, kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije na pomenutu konvencionalnu terapiju.

### Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata

Lek Hulio je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta 6 godina i starijih), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i/ili 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije na pomenutu konvencionalnu terapiju.

### Uveitis

Lek Hulio je indikovano za lečenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa kod odraslih pacijenata, kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna pošteditna primena kortikosteroida ili kod kojih lečenje kortikosteroidima nije prikladno.

### Pedijatrijski uveitis

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

## **4.2. Doziranje i način primene**

Lečenje lekom Hulio treba da započne i sprovodi lekar specijalista koji ima iskustva u dijagnostici i lečenju stanja za koje je lek Hulio indikovano. Oftalmolozima se preporučuje da se konsultuju sa odgovarajućim specijalistom pre započinjanja lečenja lekom Hulio (videti odeljak 4.4). Pacijentima koji se leče lekom Hulio potrebno je dati posebnu Karticu sa upozorenjima za pacijenta.

Nakon odgovarajuće obuke o načinu davanja injekcije, pacijenti mogu sami sebi davati lek Hulio, ukoliko njihov lekar odluči da je to prikladno, i uz odgovarajuće medicinsko praćenje.

Tokom terapije lekom Hulio, ostalu prateću terapiju (npr. kortikosteroidi i/ili imunomodulatorni agensi) treba prilagoditi.

### Doziranje

#### *Reumatoidni artritis*

Preporučena doza leka Hulio za odrasle pacijente sa reumatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba svake druge nedelje, kao jednokratna supkutana injekcija. Za vreme lečenja lekom Hulio treba nastaviti primenu metotreksata.

Glukokortikoidi, salicilati, nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili analgetici mogu se i dalje primenjivati za vreme lečenja lekom Hulio. Za informacije o istovremenoj primeni leka Hulio sa drugim antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti, a nisu metotreksat, videti odeljke 4.4 i 5.1.

Za neke pacijente kod kojih je tokom primene leka Hulio u dozi od 40 mg svake druge nedelje kao monoterapije dolazilo do slabljenja odgovora na lek Hulio može biti korisno povećati doziranje leka Hulio na 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže tokom 12-nedeljnog lečenja. Nastavak lečenja treba pažljivo razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u ovom vremenskom periodu.

#### Prekid terapije

Može se dogoditi da je potrebno da se prekine terapija, na primer pre hirurškog zahvata ili u slučaju teške infekcije.

Dostupni podaci ukazuju na to da pri ponovnom uvođenju adalimumaba nakon prekida terapije tokom 70 dana ili duže dolazi do istovetnog kliničkog odgovora i sličnog bezbednosnog profila kao i pre prekida terapije.

#### *Ankilozirajući spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS i psorijazni artritis*

Preporučena doza leka Hulio za odrasle pacijente sa ankilozirajućim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS i pacijente sa psorijaznim artritisom je 40 mg adalimumaba svake druge nedelje, koja se daje kao jednokratna supkutana injekcija.

Dostupni podaci sugerišu da se klinički odgovor obično postiže tokom 12-nedeljnog lečenja. Nastavak lečenja treba pažljivo razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u ovom vremenskom periodu.

#### *Psorijaza*

Preporučeno doziranje leka Hulio za odrasle pacijente je: inicijalna doza od 80 mg supkutano, a zatim 40 mg supkutano svake druge nedelje, s tim što se prva doza od 40 mg daje nedelju dana posle inicijalne doze.

Produženje terapije duže od 16 nedelja treba pažljivo razmotriti kod pacijenata koji ne postignu odgovor unutar 16 nedelja.

Posle 16 nedelja pacijenti sa neadekvatnim odgovorom na lek Hulio u dozi od 40 mg svake druge nedelje mogu imati koristi ako im se doziranje poveća na 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje. Koristi i rizici kontinuirane terapije lekom Hulio u dozi od 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje treba da budu pažljivo razmotreni kod pacijenata sa neodgovarajućim terapijskim odgovorom nakon povećanja učestalosti doziranja (videti odeljak 5.1). Ako se postigne odgovarajući terapijski odgovor sa dozom od 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje, naknadno se doziranje može redukovati na 40 mg svake druge nedelje.

#### *Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa)*

Preporučeni režim doziranja leka Hulio za odrasle pacijente sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*) je početna doza od 160 mg prvog dana (primenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dve injekcije od 40 mg na dan tokom dva uzastopna dana), nakon koje sledi doza od 80 mg dve nedelje kasnije, 15. dana (primenjena u obliku dve injekcije od 40 mg u jednom danu). Dve nedelje kasnije (29. dan) lečenje se nastavlja dozom od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje (primenjena u obliku dve injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, primena antibiotika može se nastaviti i tokom lečenja lekom Hulio. Preporučuje se da pacijent tokom lečenja lekom Hulio svakodnevno

koristi lokalni antiseptički rastvor za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda.

U slučaju da ni nakon 12 nedelja nema poboljšanja, potrebno je pažljivo razmotriti nastavak lečenja takvog pacijenta.

Ako lečenje treba privremeno prekinuti, lek Hulio se kasnije može ponovo uvesti u dozi od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje (videti odeljak 5.1).

Potrebno je periodično ocenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti odeljak 5.1).

#### *Crohn-ova bolest*

Preporučena indukciona doza leka Hulio kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne *Crohn*-ove bolesti je 80 mg na početku lečenja (označenom- nedelja 0), a zatim posle dve nedelje sledi doza od 40 mg (nedelja 2). U slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom, lečenje se može započeti dozom od 160 mg u nedelji 0 (primenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dve injekcije od 40 mg dnevno tokom dva uzastopna dana), a zatim posle 2 nedelje (nedelja 2) treba dati dozu od 80 mg (u obliku dve injekcije od 40 mg u jednom danu), pri tome treba imati u vidu veći rizik od pojave neželjenih dejstava tokom indukcionog lečenja.

Posle indukciono terapije, preporučena doza za terapiju održavanja je 40 mg svake druge nedelje kao supkutana injekcija. Ukoliko je pacijent prestao sa primenom leka Hulio, a znaci i simptomi bolesti su se ponovo vratili, lek Hulio se opet može primeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primeni leka Hulio ako je prekid terapije trajao duže od 8 nedelja.

Tokom terapije održavanja doza kortikosteroida se može smanjiti u skladu sa vodičima kliničke prakse.

Kod pacijenata kod kojih dođe do slabljenja kliničkog odgovora na terapiju lekom Hulio u dozi od 40 mg svake druge nedelje, klinički odgovor se može poboljšati povećanjem doziranja leka Hulio na 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje.

Kod nekih pacijenata koji ne reaguju na terapiju do nedelje 4, terapijski odgovor se može postići produženjem terapije održavanja do nedelje 12. Nastavak terapije trebalo bi pažljivo razmotriti kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u okviru ovog perioda.

#### *Ulcerozni kolitis*

Preporučena indukciona doza leka Hulio kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg na početku lečenja - nedelja 0 (primenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dve injekcije od 40 mg dnevno tokom dva uzastopna dana), a zatim posle dve nedelje sledi doza od 80 mg (u obliku dve injekcije od 40 mg u jednom danu) (nedelja 2). Posle indukciono terapije, preporučena doza za terapiju održavanja je 40 mg svake druge nedelje kao supkutana injekcija.

Tokom terapije održavanja doza kortikosteroida se može smanjiti u skladu sa vodičima kliničke prakse.

Kod pacijenata kod kojih dođe do slabljenja kliničkog odgovora na terapiju lekom Hulio u dozi od 40 mg svake druge nedelje, klinički odgovor se može poboljšati povećanjem doziranja leka Hulio na 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje.

Na osnovu raspoloživih podataka se zaključuje da se klinički odgovor obično postiže tokom 2-8 nedelja terapije. U slučaju da nakon ovog perioda nema kliničkog odgovora, lečenje lekom Hulio ne treba nastaviti.

#### *Uveitis*

Preporučena doza leka Hulio kod odraslih pacijenata sa uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje sledi doza od 40 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon početne doze. Iskustvo sa

započinjanjem lečenja samo lekom Hulio je ograničeno. Lečenje lekom Hulio može se započeti u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatornim lekovima. Doza istovremeno primenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu sa kliničkom praksom, počevši dve nedelje nakon započinjanja lečenja lekom Hulio.

Preporučuje se da se svake godine proceni odnos koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti odeljak 5.1).

#### Posebne populacije

##### Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

##### Oštećena funkcija jetre i/ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod ove populacije pacijenata. Zato se ne mogu dati preporuke za doziranje.

##### Pedijatrijska populacija

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, pacijenti uzrasta od 2 godine i stariji*

Preporučena doza leka Hulio kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom uzrasta od 2 godine i starijih određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 1). Lek Hulio se primenjuje svake druge nedelje supkutanom injekcijom.

**Tabela 1. Doza leka Hulio za pacijente sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom**

| Telesna masa pacijenta | Režim doziranja           |
|------------------------|---------------------------|
| 10 kg do < 30 kg       | 20 mg svake druge nedelje |
| ≥ 30 kg                | 40 mg svake druge nedelje |

Raspoloživi podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže tokom 12 nedelja lečenja. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti ukoliko pacijent ne odgovori u ovom vremenskom periodu.

Nema relevantne primene adalimumaba kod dece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

##### *Artritis povezan sa entezitisom*

Preporučeno doziranje leka Hulio kod pacijenata koji boluju od artritisa povezanog sa entezitisom, uzrasta od 6 godina i starijih, određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 2). Lek Hulio se primenjuje svake druge nedelje supkutanom injekcijom.

**Tabela 2. Doza leka Hulio za pacijente sa artritisom povezanim sa entezitisom**

| Telesna masa pacijenta | Režim doziranja           |
|------------------------|---------------------------|
| 15 kg do < 30 kg       | 20 mg svake druge nedelje |
| ≥ 30 kg                | 40 mg svake druge nedelje |

Adalimumab nije proučavan kod pacijenata sa artritisom povezanim sa entezitisom uzrasta ispod 6 godina.

##### *Psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozirajući spondilitis*

Nema relevantne primene adalimumaba kod dece u indikacijama ankilozirajućeg spondilitisa i psorijaznog artritisa.

### Plak psorijaza kod dece

Preporučena doza leka Hulio kod pacijenata sa plak psorijazom uzrasta od 4 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 3). Lek Hulio se primenjuje supkutanom injekcijom.

**Tabela 3. Doza leka Hulio kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom**

| Telesna masa pacijenta | Režim doziranja                                                                                   |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 kg do < 30 kg       | Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon početne doze |
| ≥ 30 kg                | Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon početne doze |

Ako pacijent ne postigne terapijski odgovor unutar 16 nedelja, nastavak lečenja nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Ako je indikovano ponovno lečenje lekom Hulio, potrebno je pridržavati se prethodno navedenih smernica za doziranje i trajanje lečenja.

Bezbednost adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom procenjivala se tokom srednjeg razdoblja od 13 meseci.

Nema relevantnih podataka o korišćenju adalimumaba kod dece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

### *Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa) kod adolescenata uzrasta od 12 godina i starijih, telesne mase najmanje 30 kg*

Nisu sprovedena klinička ispitivanja sa adalimumabom kod adolescenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda. Doziranje adalimumaba kod tih pacijenata utvrđeno je na osnovu farmakokinetičkog modelovanja i simulacije (videti odeljak 5.2).

Preporučena doza leka Hulio je 80 mg u nedelji 0, nakon koje se primenjuje doza od 40 mg svake druge nedelje, počevši od nedelje 1, supkutanom injekcijom.

Kod adolescenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na primenu leka Hulio u dozi od 40 mg svake druge nedelje, može se razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje.

Ako je potrebno, primena antibiotika može se nastaviti i tokom lečenja lekom Hulio. Preporučuje se da pacijent tokom lečenja lekom Hulio svakodnevno koristi antiseptični rastvor za lokalnu upotrebu, za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

U slučaju da ni nakon 12 nedelja nema poboljšanja, potrebno je pažljivo razmotriti nastavak lečenja takvog pacijenta.

Ako lečenje treba privremeno prekinuti, lek Hulio se kasnije po potrebi može ponovo uvesti.

Potrebno je periodično procenjivati odnos koristi i rizika kod kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti podatke za odrasle pacijente u odeljku 5.1).

Nema relevantne primene adalimumaba kod pacijenata mlađih od 12 godina za ovu indikaciju.

#### *Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti*

Preporučena doza leka Hulio kod pacijenata obolelih od *Crohn-ove* bolesti uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 4). Lek Hulio se primenjuje supkutanom injekcijom.

**Tabela 4. Doza leka Hulio kod pedijatrijskih pacijenata obolelih od *Crohn-ove* bolesti**

| Telesna masa pacijenta | Indukciona doza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Doza održavanja počevši od nedelje 4 |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg u nedelji 0 i 20 mg u nedelji 2</li> </ul> <p>U slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom lečenje se može započeti i dozom navedenom u nastavku teksta, pri čemu treba imati u vidu veći rizik od pojave neželjenih događaja u slučaju primene veće doze tokom indukcionog lečenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg u nedelji 0 i 40 mg u nedelji 2</li> </ul>  | 20 mg svake druge nedelje            |
| ≥ 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg u nedelji 0 i 40 mg u nedelji 2</li> </ul> <p>U slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom lečenje se može započeti i dozom navedenom u nastavku teksta, pri čemu treba imati u vidu veći rizik od pojave neželjenih događaja u slučaju primene veće doze tokom indukcionog lečenja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg u nedelji 0 i 80 mg u nedelji 2</li> </ul> | 40 mg svake druge nedelje            |

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

- < 40 kg: 20 mg svake nedelje
- ≥ 40 kg: 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje

U slučaju da posle 12 nedelja nema kliničkog odgovora, korist daljeg produženja terapije treba pažljivo razmotriti.

Nema relevantnih podataka o korišćenju adalimumaba kod dece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

#### *Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata*

Preporučena doza leka Hulio kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 5). Lek Hulio se primenjuje supkutanom injekcijom.

**Tabela 5. Doza leka Hulio za pedijatrijske pacijente sa ulceroznim kolitisom**

| Telesna masa pacijenta | Indukciona doza                                                                                                                                                                           | Doza održavanja počevši od 4. nedelje* |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| < 40 kg                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg u nedelji 0 (primenjeno kao dve injekcije od 40 mg u jednom danu) i 40 mg u nedelji 2 (primenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)</li> </ul> | 40 mg svake druge nedelje              |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg u nedelji 0 (primenjeno kao četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dve injekcije od 40 mg na dan tokom dva uzastopna dana) i 80 mg u nedelji 2 (primenjeno kao dve injekcije od 40 mg u jednom danu)</li> </ul> | 80 mg svake druge nedelje |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|

\*Pedijatrijski pacijenti koji navršše 18 godina dok uzimaju lek Hulio treba da nastave da primaju propisanu dozu održavanja

Ako pacijent ne pokazuje znake terapijskog odgovora tokom 8 nedelja, nastavak lečenja nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primene leka Hulio kod dece mlađe od 6 godine u ovoj indikaciji.

#### *Pedijatrijski uveitis*

Preporučena doza leka Hulio kod pedijatrijskih pacijenata obolelih od uveitisa, uzrasta od 2 godine i starijih određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 6). Lek Hulio se primenjuje supkutanom injekcijom.

Kod pedijatrijskog uveitisa, nema podataka o primeni leka Hulio bez istovremene primene metotreksata.

**Tabela 6. Doza leka Hulio za pedijatrijske pacijente sa uveitisom**

| Telesna masa pacijenta | Režim doziranja                                          |
|------------------------|----------------------------------------------------------|
| < 30 kg                | 20 mg svake druge nedelje u kombinaciji sa metotreksatom |
| ≥ 30 kg                | 40 mg svake druge nedelje u kombinaciji sa metotreksatom |

Kad se uvodi lečenje lekom Hulio, može se primeniti inicijalna doza od 40 mg za pacijente telesne mase < 30 kg ili 80 mg za pacijente telesne mase ≥ 30 kg nedelju dana pre početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primeni inicijalne doze leka Hulio kod dece mlađe od 6 godina (videti odeljak 5.2).

Nema relevantne primene leka Hulio kod dece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

Preporučuje se da se jednom godišnje sprovede procena koristi i rizika od kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti odeljak 5.1).

#### Način primene

Lek Hulio se primenjuje u vidu supkutane injekcije. Detaljne instrukcije za primenu leka nalaze se u Uputstvu za lek.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu leka ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije kao što su sepsa i oportunističke infekcije (videti odeljak 4.4).

Umerena do teška srčana insuficijencija (NYHA klasa III/IV) (videti odeljak 4.4).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Praćenje

U cilju što boljeg praćenja bioloških lekova, naziv leka i broj serije treba evidentirati.

### Infekcije

Pacijenti koji primaju TNF-antagoniste podložniji su razvoju teških infekcija. Oštećena funkcija pluća može povećati rizik od razvoja infekcija. Pre, za vreme i nakon lečenja lekom Hulio stanje pacijenata se mora pažljivo pratiti zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Zbog toga što eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri meseca, potrebno je nastaviti praćenje i u ovom periodu.

Lečenje lekom Hulio ne sme se započinjati kod pacijenata sa aktivnim infekcijama uključujući hronične ili lokalizovane infekcije sve dok te infekcije ne budu pod kontrolom. Kod pacijenata koji su bili izloženi tuberkulozi i kod pacijenata koji su putovali u visokorizične oblasti za pojavu tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što je histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, odnos koristi i rizika treba razmotriti pre započinjanja terapije lekom Hulio (videti odeljak „*Ostale oportunističke infekcije*”).

Potrebno je pažljivo pratiti i kompletno dijagnostički evaluirati stanje pacijenata koji razviju novu infekciju tokom lečenja lekom Hulio. Ukoliko kod pacijenta dođe do razvoja nove teške infekcije ili sepsa, potrebno je prekinuti primenu leka Hulio i započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antigljivičnu terapiju, sve dok ta infekcija ne bude pod kontrolom. Potrebno je da lekar bude na oprezu kada razmatra upotrebu leka Hulio kod pacijenata sa rekurentnim infekcijama u istoriji bolesti ili kod pacijenata koji imaju oboljenje koje može predisponirati nastanak infekcija, uključujući i istovremenu primenu imunosupresiva.

### *Teške infekcije*

Kod pacijenata koji su primali adalimumab prijavljene su teške infekcije, uključujući sepsu, usled bakterijskih, mikobakterijskih, invazivnih fungalnih, parazitaranih, virusnih i drugih oportunističkih infekcija, kao što su listerioza, legioneloza i pneumocistis.

Druge teške infekcije uočene u kliničkim studijama uključuju pneumoniju, pijelonefritis, septični artritis i septicemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani sa infekcijama.

### *Tuberkuloza*

Kod pacijenata lečenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući i reaktivaciju i novu pojavu tuberkuloze. Prijave uključuju slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne, tj. diseminovane tuberkuloze.

Pre započinjanja lečenja lekom Hulio potrebno je svakog pacijenta ispitati u smislu postojanja eventualne aktivne ili neaktivne (latentne) tuberkulozne infekcije. Ovo ispitivanje treba da uključi detaljnu medicinsku istoriju sa ličnom anamnezom o tuberkulozi ili mogućoj prethodnoj izloženosti pacijentima sa aktivnom tuberkulozom i prethodnoj i/ili trenutnoj imunosupresivnoj terapiji. Potrebno je svim pacijentima uraditi odgovarajuće skrining testove, npr. kožne tuberkulinske probe i rentgenski snimak grudnog koša (u skladu sa lokalnim preporukama). Preporučuje se beleženje sprovođenja, kao i rezultata ovih testova u Karticu upozorenja za pacijenta. Lekar koji propisuje lek treba da ima na umu rizik od lažno negativnih rezultata tuberkulinskih kožnih proba, naročito kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunski kompromitovani.

Ukoliko se postavi dijagnoza aktivne tuberkuloze, terapija lekom Hulio se ne sme započeti (videti odeljak 4.3).

U svim slučajevima opisanim u nastavku, potrebno je veoma pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika od primene terapije.

Ako postoji sumnja na latentnu tuberkulozu, treba konsultovati lekara koji ima iskustvo u lečenju tuberkuloze.

Ako je postavljena dijagnoza latentne tuberkuloze, potrebno je započeti odgovarajuću terapiju antituberkuloznom profilaktičkom terapijom, pre započinjanja terapije lekom Hulio, u skladu sa lokalnim preporukama.

Primenu antituberkulozne profilaktičke terapije, takođe, treba razmotriti pre početka primene leka Hulio kod pacijenata koji imaju nekoliko faktora rizika ili imaju značajne faktore rizika za tuberkulozu, a negativan test na tuberkulozu, kao i kod pacijenata koji su u prošlosti imali latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a kod kojih ne može biti utvrđeno da su sprovedi adekvatnu antituberkuloznu terapiju.

Uprkos primenjenoj profilaktičkoj terapiji tuberkuloze, javili su se slučajevi reaktivacije tuberkuloze kod pacijenata lečenih adalimumabom. Neki pacijenti koji su prethodno uspešno lečeni od aktivne tuberkuloze razvili su ponovo tuberkulozu dok su bili na terapiji adalimumabom.

Potrebno je informisati pacijente da odmah potraže medicinsku pomoć ukoliko se za vreme ili nakon lečenja lekom Hulio jave znaci ili simptomi (npr. perzistentan kašalj, naglo mršavljenje/gubitak telesne mase, subfebrilna temperatura, mlitavost) koji ukazuju na tuberkuloznu infekciju.

### *Ostale oportunističke infekcije*

Prilikom primene adalimumaba, bilo je izveštaja o oportunističkim infekcijama, uključujući invazivne gljivične infekcije. Budući da ove infekcije nisu uvek bile prepoznate kod pacijenata koji su bili na terapiji TNF-blokatorima, dolazilo je do kašnjenja u primeni odgovarajuće terapije, što je ponekad dovodilo do smrtnog ishoda.

Ako se kod pacijenta pojave znaci i simptomi, kao što su povišena telesna temperatura, malaksalost, gubitak telesne mase, znojenje, kašalj, dispneja, i/ili plućni infiltrati ili druge teške sistemske bolesti sa ili bez istovremene pojave šoka, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju, a primenu leka Hulio treba odmah prekinuti. Dijagnoza i primena empirijske antifungalne terapije kod ovih pacijenata mora biti urađena u konsultaciji sa lekarom sa iskustvom u lečenju invazivnih gljivičnih infekcija.

### Reaktivacija hepatitisa B

Kod pacijenata koji su uzimali antagoniste TNF-a, uključujući i adalimumab, može doći do pojave reaktivacije hepatitisa B, ukoliko su bili hronični nosioci virusa (tj. površinski Ag pozitivni). Neki slučajevi su imali smrtni ishod. Pre početka terapije lekom Hulio potrebno je pacijente testirati, kako bi se isključilo postojanje HBV infekcije. Ukoliko ispitivanje pokaže pozitivan test na HBV infekciju, preporučuje se konsultacija sa lekarom specijalistom u lečenju HBV infekcije.

Nosioci virusa hepatitisa B kod kojih je neophodna primena leka Hulio moraju biti pažljivo kontrolisani na znake i simptome aktivne HBV infekcije tokom celog trajanja terapije i nekoliko meseci nakon prekida terapije. Ne postoje podaci o primeni antivirusne terapije kod pacijenata koji su nosioci virusa hepatitisa B u kombinaciji sa anti-TNF terapijom u cilju prevencije HBV reaktivacije. Kod pacijenata kod kojih se javi reaktivacija HBV infekcije, treba prekinuti sa primenom leka Hulio i započeti efektivnu antivirusnu terapiju uz odgovarajuću suportivnu terapiju.

### Neurološke pojave

Antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, u retkim slučajevima udruženi su sa pojavom novih ili egzacerbacijom kliničkih simptoma i/ili radiografskim dokazima demijelinizirajućih bolesti centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i perifernih demijelinizirajućih bolesti, uključujući *Guillain–Barre* sindrom. Potrebno je da lekari sa oprezom razmatraju primenu leka Hulio kod pacijenata sa već postojećim ili skoro nastalim demijelinizirajućim oboljenjima centralnog ili perifernog nervnog sistema; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid lečenja lekom Hulio. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema. Kod pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba uraditi

neurološku procenu pre započinjanja lečenja lekom Hulio i redovno tokom lečenja kako bi se utvrdili od ranije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema.

### Alergijske reakcije

Tokom kliničkih istraživanja ozbiljne alergijske neželjene reakcije pri primeni adalimumaba bile su retke. Alergijske reakcije blažeg oblika udružene sa upotrebom adalimumaba su bile povremene učestalosti tokom kliničkih istraživanja. U postmarketinškim istraživanjima, zabeležene su ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, nakon primene adalimumaba. Ukoliko dođe do pojave anafilaktičke reakcije ili neke druge ozbiljne alergijske reakcije, potrebno je odmah zaustaviti primenu leka Hulio i započeti odgovarajuću terapiju.

### Imunosupresija

U studiji sprovedenoj na 64 pacijenta sa reumatoidnim artritismom koji su primali terapiju adalimumabom, nije bilo pojave smanjenja reakcija preosetljivosti kasnog tipa, sniženja nivoa imunoglobulina ili promene broja efektornih T- i B-ćelija, NK-ćelija, monocita/makrofaga i neutrofila.

### Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontrolisanim kliničkim istraživanjima sa TNF-antagonistima, više slučajeva maligniteta, uključujući limfome, je primećeno među pacijentima koji su primali TNF-antagoniste nego kod pacijenata iz kontrolne grupe. Učestalost maligniteta je bila retka. U postmarketinškom praćenju, prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima. Postoji povećan rizik za nastanak limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji dugo boluju od visoko aktivne, inflamatorne bolesti, što dodatno komplikuje procenu rizika. Sa trenutnim saznanjima ne može se isključiti mogući rizik za razvoj limfoma, leukemije ili drugih maligniteta kod pacijenata lečenih antagonistom TNF-a.

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

Kod pacijenata lečenih adalimumabom je u postmarketinškom praćenju retko primećivan hepatosplenični T-ćelijski limfom. Ovaj redak tip T-ćelijskog limfoma ima jako agresivan tok bolesti i obično je sa smrtnim ishodom. Pojedini od hepatospleničnih T-ćelijskih limfoma javili su se kod mladih, odraslih pacijenata koji su tokom lečenja adalimumabom bili istovremeno na terapiji azatioprinom ili 6-merkaptopurinom, koji su korišćeni za terapiju inflamatornih bolesti creva. Potencijalni rizik od istovremene primene azatioprina ili 6-merkaptopurina i adalimumaba treba pažljivo razmotriti. Ne može se isključiti rizik od nastanka hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata lečenih lekom Hulio (videti odeljak 4.8).

Do sada nisu sprovedene studije koje bi uključile pacijente sa malignitetom u istoriji bolesti niti studije u kojima bi se nastavilo lečenje pacijenata koji su razvili malignitet dok su primali adalimumab. Dodatne mere opreza treba preduzeti kada se razmatra lečenje ovakvih pacijenata adalimumabom (videti odeljak 4.8).

Sve pacijente, a naročito one sa medicinskom istorijom ekstenzivne imunosupresivne terapije ili pacijente sa psorijazom koji su lečeni PUVA terapijom, treba pregledati na prisustvo nemelanomskog karcinoma kože pre i tokom terapije lekom Hulio. Takođe su prijavljeni slučajevi melanoma i karcinoma Merkelovih ćelija kod pacijenata lečenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (videti odeljak 4.8).

U eksplorativnoj kliničkoj studiji koja je ispitivala primenu drugog anti-TNF leka, infliksimaba, kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), zabeležena je pojava maligniteta, naročito pluća ili glave i vrata, kod pacijenata lečenih infliksimabom u poređenju sa kontrolnim pacijentima. Anamnestički podaci pokazuju da su svi pacijenti bili teški pušači. Prema tome, potreban je

oprez kada se koristi bilo koji TNF-antagonist kod pacijenata sa HOBP, kao i kod pacijenata sa povećanim rizikom od pojave maligniteta zbog istorije teškog pušenja.

Nije poznato da li terapija adalimumabom povećava rizik od razvoja displazije ili kancera kolona. Svi pacijenti oboleli od ulceroznog kolitisa sa povećanim rizikom od razvoja displazije ili kancera kolona (npr. pacijenti sa dugogodišnjim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim holangitisom) ili pacijenti koji su prethodno bili oboleli od displazije ili karcinoma kolona, treba da budu testirani u propisanim intervalima, pre započinjanja i tokom lečenja. Ovo testiranje treba da uključi kolonoskopiju i biopsije, prema lokalnim preporukama.

### Hematološke reakcije

Prijavljeni su retki slučajevi pancitopenije, uključujući aplastičnu anemiju, vezano za primenu lekova koji blokiraju TNF. Neželjeni događaji hematološkog sistema, uključujući medicinski značajnu citopeniju (npr. trombocitopenija, leukopenija) su prijavljivani pri primeni adalimumaba. Potrebno je posavetovati sve pacijente koji se leče lekom Hulio da potraže neodložnu medicinsku pomoć ukoliko razviju znake i simptome koji ukazuju na poremećaj u broju ćelija krvi - diskraziju (npr. dugotrajna temperatura, pojava modrica, krvarenje, bledilo). Prekid terapije lekom Hulio treba razmotriti kod onih pacijenata kod kojih se utvrde značajne hematološke abnormalnosti.

### Vakcinacije

U studiji na 226 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom sličan odgovor antitela na 23-valentnu pneumokoknu vakcinu i trovalentnu vakcinu protiv influence je zabeležen kod pacijenata lečenih adalimumabom ili placebo. Ne postoje podaci o sekundarnoj transmisiji živim vakcinama kod pacijenata lečenih adalimumabom.

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

Pacijenti koji primaju adalimumab mogu da primaju vakcine, ali ne žive. Primena živih vakcina (npr. BCG vakcina) kod dece koja su bila izložena adalimumabu in utero nije preporučena 5 meseci nakon poslednje doze adalimumaba koju je majka primila tokom trudnoće.

### Kongestivna srčana insuficijencija

U kliničkom ispitivanju sa drugim antagonistom TNF-a primećeno je pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije i povećanje smrtnosti usled kongestivne srčane insuficijencije. Slučajevi pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije su takođe zabeleženi kod pacijenata koji su primali adalimumab. Potrebna je obazriva primena leka Hulio kod pacijenata sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II). Lek Hulio je kontraindikovano kod umerene do teške srčane insuficijencije (videti odeljak 4.3). Lečenje lekom Hulio se mora prekinuti kod pacijenata kod kojih se razviju novi ili pogoršaju simptomi kongestivne srčane insuficijencije.

### Autoimunski procesi

Za vreme primene leka Hulio mogu se razviti autoimunska antitela. Uticaj dugotrajnog lečenja adalimumabom na razvoj autoimunskih bolesti nije poznat. Ako pacijent nakon primene leka Hulio razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i pozitivan je na antitela usmerena protiv dvolančane DNK, terapija lekom Hulio se ne sme nastaviti (videti odeljak 4.8).

### Istovremena primena bioloških antireumatika koji modifikuju bolest (ARMB) ili TNF-antagonista

U kliničkim studijama su pri istovremenoj upotrebi anakinre i drugog antagoniste TNF-a, etanercepta, primećene teške infekcije, a da nije bilo dodatne kliničke koristi u poređenju sa monoterapijom etanerceptom. Usled prirode neželjenih dejstava primećenih pri kombinaciji etanercepta i anakinre, slične

toksičnosti mogu nastati i kada se kombinuju anakinra i drugi antagonisti TNF-a. Iz tih razloga ne preporučuje se kombinacija adalimumaba i anakinre (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena adalimumaba sa drugim biološkim ARMB (npr. anakinra, abatacept) ili drugim antagonistom TNF-a se ne preporučuje, usled povećanog rizika od nastanka infekcija, uključujući i teške infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (videti odeljak 4.5).

### Hirurške intervencije

Ograničeno je iskustvo o bezbednosti hirurških intervencija kod pacijenata na terapiji adalimumabom. Potrebno je uzeti u obzir dugo poluvreme eliminacije adalimumaba pre nego što se planira hirurška intervencija. Stanje pacijenta koji je na terapiji lekom Hulio, a potrebno ga je operisati, treba pažljivo pratiti zbog infekcija i preduzeti odgovarajuće mere. Ograničeni su podaci o bezbednosti pacijenata koji se podvrgnu artroplastici dok su na terapiji adalimumabom.

### Opstrukcija tankog creva

U *Crohn*-ovoj bolesti, odsustvo odgovora na terapiju može ukazati na prisustvo fiksiranih fibroznih striktura koje mogu zahtevati hirurško lečenje. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne izaziva i ne pogoršava ove striktore.

### Stariji pacijenti

Učestalost teških infekcija kod pacijenata starijih od 65 godina koji su primali adalimumab (3,7%), bila je veća nego kod pacijenata mlađih od 65 godina (1,5%). Neki od prijavljenih slučajeva su imali smrtni ishod. Prilikom lečenja starijih pacijenata, posebnu pažnju treba obratiti na povećan rizik od nastanka infekcija.

### Pedijatrijska populacija

Videti u prethodnom tekstu odeljak “Vakcinacije”.

### Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

#### *Sorbitol*

Ovaj lek sadrži sorbitol (E420). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

#### *Natrijum*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi u 0,8 mL tj. suštinski je “bez natrijuma”.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Adalimumab je ispitivan kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijaznim artritisom, koji su uzimali adalimumab kao monoterapiju i kod pacijenata koji su ga uzimali istovremeno sa metotreksatom. Stvaranje antitela je bilo niže kada se adalimumab davao zajedno sa metotreksatom u poređenju sa monoterapijom. Primena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem antitela i povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba (videti odeljak 5.1).

Kombinacija leka Hulio i anakinre se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 “Istovremena primena bioloških antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (ARMB) ili TNF-antagonista”).

Kombinacija leka Hulio i abatacepta se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 “Istovremena primena bioloških antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (ARMB) ili TNF-antagonista”).

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene u reproduktivnom periodu

Žene koje se nalaze u reproduktivnom periodu trebalo bi da razmotre korišćenje odgovarajuće kontraceptivne zaštite da bi izbegle trudnoću i da nastave sa zaštitom još najmanje pet meseci nakon poslednje terapije lekom Hulio.

### Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su se završile rođenjem živog deteta sa poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tokom prvog trimestra, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija kod novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena sa reumatoidnim artritismom (RA) ili *Crohn*-ovom bolešću (CD) koje su se lečile adalimumabom najmanje tokom prvog trimestra i 120 žena sa reumatoidnim artritismom ili *Crohn*-ovom bolešću koje se nisu lečile adalimumabom. Primarni parametar praćenja bio je prevalenca velikih (major) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su se završile najmanje jednim rođenjem živog deteta sa velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama lečenim adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama sa reumatoidnim artritismom koje nisu bile lečene (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) i 16/152 (10,5%) među ženama lečenim adalimumabom koje su imale *Crohn*-ovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama sa *Crohn*-ovom bolešću koje nisu bile lečene (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod koga su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i *Crohn*-ovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena lečenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale uzimajući u obzir sekundarne parametre praćenja – spontane pobačaje, male (minor) urođene mane, prevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni maligna bolest. Na interpretaciju podataka mogu uticati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Studije toksičnosti koje su rađene u razvojnoj fazi leka na majmunima nisu ukazale na toksičnost za majku, embriotoksičnost ili teratogenost. Pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba nisu dostupni (videti odeljak 5.3).

Zbog inhibicije TNF $\alpha$ , adalimumab primenjen tokom trudnoće mogao bi uticati na normalan imunski odgovor novorođenčeta. Adalimumab se tokom trudnoće sme primenjivati samo ako je to neophodno.

Adalimumab može preći putem placente u serum dece čije su majke primale adalimumab tokom trudnoće. Zbog toga, ova deca mogu imati povećan rizik od infekcija. Kod dece koja su bila izložena adalimumabu u materici nije preporučena primena živih vakcina (npr. BCG vakcina) 5 meseci nakon poslednje doze adalimumaba koju je majka primila tokom trudnoće.

### Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mleko u vrlo maloj koncentraciji i da koncentracije adalimumaba u majčinom mleku iznose 0,1% do 1% u serumu majke. Kada se primenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crevima i imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se efekti na dojenje novorođenčad/odojčad. Zbog toga se adalimumab može primenjivati tokom dojenja.

### Plodnost

Pretklinički podaci o uticaju adalimumaba na plodnost nisu dostupni.

## 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Hulio može blago uticati na sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Vrtoglavica i smetnje u vidu se mogu javiti tokom primene leka Hulio (videti odeljak 4.8).

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Adalimumab je ispitivan na 9506 pacijenata u pivotalnim kontrolisanim i otvorenim studijama u trajanju do 60 meseci ili duže. Ove studije su uključile pacijente koji kraće ili duže vreme boluju od reumatoidnog artritisa, pacijente obbolele od juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa i artritisa povezanog sa entezitisom), kao i pacijente sa aksijalnim spondiloartritisom (ankilozirajućim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS), psorijaznim artritisom, *Crohn*-ovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (hidradenitis suppurativa) i uveitisom. Pivotalne kontrolisane studije uključivale su 6089 pacijenata koji su primali adalimumab i 3801 pacijenta koji su primali placebo ili aktivni komparator za vreme kontrolisanog perioda.

Odnos pacijenata koji su prekinuli lečenje zbog pojave neželjenih dejstava u dvostruko-slepim, kontrolisanim pivotalnim studijama iznosio je 5,9% za pacijente koji su uzimali adalimumab i 5,4% za pacijente kontrolne grupe.

Najčešće prijavljena neželjena dejstva su infekcije (nazofaringitis, infekcije gornjeg dela respiratornog trakta i sinuzitis), reakcije na mestu primene injekcije (eritem, svrab, hemoragija, bol ili otok), glavobolja i mišićno-skeletni bol.

Tokom primene adalimumaba prijavljena su ozbiljna neželjena dejstva. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, utiču na imunski sistem i njihova primena može uticati na odbranu organizma od infekcija i kancera. Infekcije sa smrtnim ishodom i infekcije koje ugrožavaju život (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), HBV reaktivacija i različiti maligniteti (uključujući leukemiju, limfom i HSTCL) prijavljeni su tokom primene adalimumaba.

Takođe su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimunske reakcije koje uključuju retke izveštaje o pancitopeniji, aplastičnoj anemiji, demijelinizirajućim oboljenjima centralnog i perifernog nervnog sistema i izveštaje o lupusu, stanjima povezanim sa lupusom i *Stevens-Johnson*-ov sindrom.

##### Pedijatrijska populacija

Uopšteno, neželjena dejstva kod dece su po učestalosti i tipu bila slična neželjenim dejstvima zabeleženim kod odraslih.

##### Tabelarna lista neželjenih dejstava

Sledeća lista neželjenih dejstava bazirana je na iskustvu iz kliničkih studija i na postmarketinškom iskustvu, a neželjena dejstva su prikazana po sistemima organa i učestalosti u Tabeli 7:

veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe za određenu učestalost, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti. Obuhvaćena su neželjena dejstva koja su se najčešće javljala prilikom terapije različitih indikacija. Zvezdica (\*) se pojavljuje u koloni "Sistem organa" ukoliko se dodatne informacije nalaze u odeljcima 4.3, 4.4 i 4.8.

**Tabela 7: Neželjena dejstva**

| Sistem organa                                                         | Učestalost  | Neželjeno dejstvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije*                                              | Veoma često | respiratorne infekcije (uključujući infekcije donjeg i gornjeg respiratornog trakta, pneumoniju, sinuzitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu herpes virusom)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                       | Često       | sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i influencu),<br>intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis),<br>infekcije kože i mekih tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster),<br>infekcije uha,<br>oralne infekcije (uključujući <i>herpes simplex</i> , oralni herpes i infekcije zuba),<br>infekcije reproduktivnog trakta (uključujući vulvovaginalne mikotične infekcije),<br>infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis),<br>gljivične infekcije,<br>infekcije zglobova |
|                                                                       | Povremeno   | neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis),<br>oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidiodomikozu, histoplazmozu i infekcije izazvane <i>mycobacterium avium</i> ),<br>bakterijske infekcije,<br>infekcije oka,<br>divertikulitis <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)* | Često       | kancer kože izuzimajući melanom (uključujući karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija),<br>benigne neoplazme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                       | Povremeno   | limfom**,<br>tumori solidnih organa (uključujući kancer dojke, maligne neoplazme pluća i štitaste žlezde),<br>melanom**                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                       | Retko       | leukemija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                       | Nepoznato   | hepatosplenični T-ćelijski limfom <sup>1)</sup> ,<br>karcinom Merkelovih ćelija (neuroendokrini karcinom kože) <sup>1)</sup><br>Kapošijev sarkom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema*                                    | Veoma često | leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu),<br>anemija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                       | Često       | leukocitoza,<br>trombocitopenija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                       | Povremeno   | idiopatska trombocitopenijska purpura                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                  |             |                                                                                                                                     |
|----------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | Retko       | pancitopenija                                                                                                                       |
| Poremećaji imunskog sistema*     | Često       | hipersenzitivnost, alergije (uključujući sezonsku alergiju)                                                                         |
|                                  | Povremeno   | sarkoidoza <sup>1)</sup> , vaskulitis                                                                                               |
|                                  | Retko       | anafilaksa <sup>1)</sup>                                                                                                            |
| Poremećaji metabolizma i ishrane | Veoma često | hiperlipidemija                                                                                                                     |
|                                  | Često       | hipokalemija, hiperurikemija, poremećaj koncentracije natrijuma u krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija |
| Psihijatrijski poremećaji        | Često       | poremećaji raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, insomnija                                                             |
| Poremećaji nervnog sistema*      | Veoma često | glavobolja                                                                                                                          |
|                                  | Često       | parestezije (uključujući hipoestezije), migrena, pritisak na koren nerva                                                            |
|                                  | Povremeno   | cerebrovaskularni događaj <sup>1)</sup> , tremor, neuropatija                                                                       |
|                                  | Retko       | multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaj (npr. optički neuritis, <i>Guillian-Barre-ov</i> sindrom) <sup>1)</sup>             |
| Poremećaji oka                   | Često       | poremećaj vida, konjunktivitis, blefaritis, otok oka                                                                                |
|                                  | Povremeno   | diplopija                                                                                                                           |
| Poremećaji uha i labirinta       | Često       | vertigo                                                                                                                             |
|                                  | Povremeno   | gubitak sluha, tinitus                                                                                                              |
| Kardiološki poremećaji*          | Često       | tahikardija                                                                                                                         |
|                                  | Povremeno   | infarkt miokarda <sup>1)</sup> , aritmija,                                                                                          |

|                                                         |             |                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                         |             | kongestivna srčana insuficijencija                                                                                                                                        |
|                                                         | Retko       | srčani zastoj                                                                                                                                                             |
| Vaskularni poremećaji                                   | Često       | hipertenzija,<br>crvenilo lica,<br>hematom                                                                                                                                |
|                                                         | Povremeno   | aortna aneurizma,<br>vaskularna arterijalna okluzija,<br>tromboflebitis                                                                                                   |
| Respiratorni, torakalni i<br>medijastinalni poremećaji* | Često       | astma,<br>dispnea,<br>kašalj                                                                                                                                              |
|                                                         | Povremeno   | plućna embolija <sup>1)</sup> ,<br>intersticijalna bolest pluća,<br>hronična opstruktivna bolest pluća,<br>pneumonitis,<br>pleuralni izliv <sup>1)</sup>                  |
|                                                         | Retko       | plućna fibroza <sup>1)</sup>                                                                                                                                              |
| Gastrointestinalni<br>poremećaji                        | Veoma često | abdominalni bol,<br>mučnina i povraćanje                                                                                                                                  |
|                                                         | Često       | GI hemoragija,<br>dispepsija,<br>gastroezofagealni refluks,<br><i>sicca</i> sindrom                                                                                       |
|                                                         | Povremeno   | pankreatitis,<br>disfagija,<br>edem lica                                                                                                                                  |
|                                                         | Retko       | intestinalna perforacija <sup>1)</sup>                                                                                                                                    |
| Hepatobilijarni poremećaji*                             | Veoma često | povećani enzimi jetre                                                                                                                                                     |
|                                                         | Povremeno   | holecistitis i holelitijaza,<br>hepatička steatoza,<br>povećan bilirubin u krvi                                                                                           |
|                                                         | Retko       | hepatitis,<br>reaktivacija hepatitisa B <sup>1)</sup> ,<br>autoimunski hepatitis <sup>1)</sup>                                                                            |
|                                                         | Nepoznato   | insuficijencija jetre <sup>1)</sup>                                                                                                                                       |
| Poremećaji kože i potkožnog<br>tkiva                    | Veoma često | osip (uključujući eksfolijativni osip)                                                                                                                                    |
|                                                         | Često       | pogoršanje i nova pojava psorijaze (uključujući<br>palmoplantar-pustularnu psorijazu) <sup>1)</sup> ,<br>urtikarija,<br>povećano stvaranje modrica (uključujući purpuru), |

|                                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |             | dermatitis (uključujući ekcem),<br>lomljenje noktiju,<br>hiperhidroza,<br>alopecija <sup>1)</sup> ,<br>pruritus                                                                                                                              |
|                                                      | Povremeno   | noćno znojenje,<br>ožiljci                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                      | Retko       | multiformni eritem <sup>1)</sup> ,<br><i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom <sup>1)</sup> ,<br>angioedem <sup>1)</sup> ,<br>kožni vaskulitis <sup>1)</sup><br>lihenoidne kožne reakcije <sup>1)</sup>                                           |
|                                                      | Nepoznato   | pogoršanje simptoma dermatomiozitisa <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                           |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Veoma često | mišićno-skeletni bol                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                      | Često       | spazmi mišića (uključujući povećanje koncentracije kreatin-fosfokinaze u krvi)                                                                                                                                                               |
|                                                      | Povremeno   | rabdomioliza,<br>sistemski lupus eritematosus                                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Retko       | sindrom sličan lusus <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                                           |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema               | Često       | oslabljena funkcija bubrega,<br>hematurija                                                                                                                                                                                                   |
|                                                      | Povremeno   | nokturija                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki            | Povremeno   | erektilna disfunkcija                                                                                                                                                                                                                        |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*        | Veoma često | reakcije na mestu primene (uključujući eritem na mestu primene)                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Često       | bol u grudima,<br>edem,<br>pireksija <sup>1)</sup>                                                                                                                                                                                           |
|                                                      | Povremeno   | inflamacija                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ispitivanja*                                         | Često       | poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme),<br>pozitivan test na autoantitela (uključujući pozitivna anti-DNK antitela),<br>povećanje koncentracije laktat-dehidrogenaze u krvi |
|                                                      | Nepoznato   | povećanje telesne mase <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                         |
| Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije        | Često       | otežano zarastanje rana                                                                                                                                                                                                                      |

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

\*\* uključujući otvorene produžene studije

- 1) uključujući spontane izveštaje
- 2) Srednja vrednost promene telesne mase od početne vrednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indikacijama za odrasle osobe u poređenju sa (minus) –0,4 kg do 0,4 kg za placebo tokom perioda lečenja od 4 do 6 meseci. Porast telesne mase za 5 do 6 kg takođe je primećen u dugoročnim produžecima ispitivanja sa srednjim vrednostima izloženosti od otprilike 1 – 2 godine bez kontrolne grupe, posebno kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Mehanizam u pozadini tog efekta nije jasan, ali bi mogao biti povezan sa antiinflamatornim efektom adalimumaba.

### Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*)

Bezbednosni profil adalimumaba kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda lečenih jednom nedeljno bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom adalimumaba.

### Uveitis

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

### Opis odabranih neželjenih dejstava

#### *Reakcije na mestu primene injekcije*

U pivotalnim kontrolisanim studijama odraslih pacijenata i dece lečenih adalimumabom pojavile su se reakcije na mestu primene injekcije kod 12,9% pacijenata (eritem i/ili svrab, krvarenje, bol ili otok), u poređenju sa 7,2% pacijenata koji su primali placebo ili aktivnu kontrolu. Lečenje obično nije trebalo prekidati zbog reakcije na mestu primene.

#### *Infekcije*

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

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

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

#### *Maligne i limfoproliferativne bolesti*

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

adalimumaba sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom. Nije primećena pojava malignih bolesti kod 60 pedijatrijskih pacijenata sa izloženošću od 58,4 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom.

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

Analizom zbirnih rezultata ovih studija i tekućih i završenih produženih studija otvorenog tipa prosečnog trajanja 3,3 godine na 6427 pacijenata i preko 26439 pacijent-godina terapije, zabeležena stopa malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske kancere kože, je približno 8,5 na 1000 pacijent-godina terapije. Zabeležena stopa nemelanomskih kancera kože je približno 9,6 na 1000 pacijent-godina terapije, a limfoma približno 1,3 na 1000 pacijent-godina terapije.

U postmarketinškim iskustvima od januara 2003. godine do decembra 2010. godine, prevashodno kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, stopa maligniteta iz spontanijih prijava je približno 2,7 na 1000 pacijent-godina. Stopa nemelanomskih kancera kože iz spontanijih prijava iznosila je približno 0,2 na 1000 pacijent-godina terapije, a stopa limfoma iz spontanijih prijava bila je približno 0,3 na 1000 pacijent-godina terapije (videti odeljak 4.4)

Retki postmarketinški slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma su prijavljivani kod pacijenata lečenih adalimumabom (videti odeljak 4.4).

### *Autoantitela*

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

### *Hepatobilijarni događaji*

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima su učestvovali pacijenti sa reumatoidnim artritisom i psorijaznim artritisom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 4 do 104 nedelje, povećanje vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ULN (engl. *upper limit of normal*, gornja granica) javilo se kod 3,7% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,6% pacijenata koji su primali placebo.

U kontrolisanoj studiji faze 3 u kojima se adalimumab primenjivao kod pacijenata sa poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, uzrasta od 4 do 17 godina, i artritisom povezanim sa entezitisom, uzrasta od 6 do 17 godina, promena vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ULN je primećena kod 6,1% pacijenata lečenih adalimumabom i 1,3% pacijenata iz kontrolne grupe. Većina ALT promena vrednosti se desila prilikom istovremene upotrebe metotreksata. Promene vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ULN nisu primećene kod pacijenata u

studiji faze 3 sa adalimumabom, sprovedenoj kod pacijenata sa poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom uzrasta od 2 do <4 godine.

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima se adalimumab primenjivao kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću i ulceroznim kolitisom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 4 do 52 nedelje, povećanje vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ULN (engl. *upper limit of normal*, gornja granica) javilo se kod 0,9% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 0,9% pacijenata koji su primali placebo.

U studijama faze 3 kod pedijatrijskih pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću, u kojima su procenjivani efikasnost i bezbednost dva režima doziranja adalimumaba prilagođena telesnoj masi posle primene inicijalne doze prilagođene telesnoj masi tokom 52 nedelje lečenja, povećane vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ULN su primećene kod 2,6% (5/192) pacijenata od kojih su 4 pacijenta bila na početku terapije izložena istovremenoj terapiji imunosupresivima.

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima se adalimumab primenjivao kod pacijenata sa plak psorijazom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 12 do 24 nedelje, povećanje vrednosti ALT  $\geq 3 \times$  ULN (engl. *upper limit of normal*, gornja granica) javilo se kod 1,8% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,8% pacijenata koji su primali placebo.

U ispitivanju faze 3 u kojem se adalimumab primenjivao kod dece sa plak psorijazom, nije primećeno povećanje vrednosti ALT-a  $\geq 3 \times$  ULN.

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u nedelji 0 i 80 mg u nedelji 2, a zatim 40 mg svake nedelje, počevši od nedelje 4) kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa*), uz kontrolni period u trajanju od 12 do 16 nedelja, povećane vrednosti ALT-a  $\geq 3 \times$  ULN zabeležene su kod 0,3% pacijenata lečenih adalimumabom i 0,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nedelji 0, nakon kojih slede doze od 40 mg svake druge nedelje, počevši od nedelje 1) kod odraslih pacijenata sa uveitisom u trajanju do 80 nedelja, sa prosečnom izloženošću od 166,5 dana kod pacijenata lečenih adalimumabom i 105,0 dana kod pacijenata iz kontrolne grupe, povećanje vrednosti ALT-a  $\geq 3 \times$  ULN zabeležena su kod 2,4% pacijenata lečenih adalimumabom i 2,4% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontrolisanom ispitivanju faze III adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procenjivala efikasnost i bezbednost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje (N = 31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje (N = 32), nakon indukcijskog doziranja prilagođenog telesnoj masi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji (N = 63) ili indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji, placebo u 1. nedelji i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji (N = 30), povećanje nivoa ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabeležena su kod 1,1% (1/93) pacijenata.

U svim ispitivanjima, u svim indikacijama, pacijenti sa povećanim vrednostima ALT su bili asimptomatični i u većini slučajeva povećanje vrednosti je bilo prolazno i rešilo se tokom samog lečenja. Međutim, postoje postmarketinški izveštaji insuficijencije jetre, kao i manje ozbiljnih reakcija koje mogu prethoditi otkazivanju funkcije jetre (hepatitis, uključujući autoimunski hepatitis), kod pacijenata koji su primali adalimumab.

#### Istovremena primena sa azatioprinom/6-merkaptopurinom

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

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Tokom kliničkih studija nije zapažena toksičnost koja bi ograničavala dozu. Najveća procenjena doza je bila multipla intravenska doza od 10 mg/kg, što je približno 15 puta veće od preporučene doze.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** imunosupresivna sredstva; inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ).

**ATC šifra:** L04AB04

#### Mehanizam dejstva

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

Adalimumab, takođe, menja biološki odgovor koji indukuje ili reguliše TNF, uključujući promene u nivou adhezije molekula odgovornih za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 sa IC<sub>50</sub> od 0,1 do 0,2 nM).

#### Farmakodinamski podaci

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

Kod pacijenata sa poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, *Crohn*-ovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda primećeno je naglo smanjenje vrednosti CRP-a nakon lečenja adalimumabom. Kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću primećeno je smanjenje broja ćelija u debelom crevu koji ekspiriraju markere zapaljenja uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF $\alpha$ . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zaceljivanja sluzokože kod pacijenata koji su lečeni adalimumabom.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

##### *Reumatoidni artritis*

Adalimumab je ispitivan u preko 3000 pacijenata u svim kliničkim istraživanjima reumatoidnog artritisa (RA). Efikasnost i bezbednost adalimumaba u lečenju reumatoidnog artritisa je procenjena u 5 randomizovanih, dvostruko slepih i dobro kontrolisanih studija. Neki pacijenti su lečeni kroz razdoblje i do 120 meseci.

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

RA studija II je ispitivala 544 pacijenta sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, uzrasta  $\geq 18$  godina, koji nisu odgovorili na terapiju bar jednim antireumatskim lekom koji modifikuje tok bolesti. Doze od 20 ili 40 mg adalimumaba su date u vidu supkutanih injekcija svake druge nedelje sa placebo svake druge nedelje ili svake nedelje tokom 26 nedelja; placebo je primenjivan svake nedelje u istom trajanju. Nije bila dozvoljena upotreba drugih antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti.

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

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

RA studija V je ispitivala 799 odraslih pacijenata koji prvi put primaju metotreksat, sa umerenim do teškim aktivnim ranim reumatoidnim artritisom (prosečno trajanje bolesti manje od 9 meseci). Studija procenjuje efikasnost kombinovane terapije adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje/metotreksat, monoterapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje, i monoterapiju metotreksatom u smanjenju znakova, simptoma i brzine progresije oštećenja zglobova u reumatoidnom artritisu tokom 104 nedelje. Po završetku prve 104 nedelje, 497 pacijenata uključeno je u otvoreni produžetak studije, u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primenjivala svake dve nedelje tokom razdoblja do 10 godina.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u RA studijama I, II i III i sekundarni parametar praćenja efikasnosti u RA studiji IV je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor u nedelji 24 ili nedelji 26. Primarni parametar praćenja efikasnosti u RA studiji V je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 50 odgovor u nedelji 52. RA studije III i V su imale dodatni parametar praćenja u nedelji 52 u zaustavljanju progresije bolesti (kao što je primećeno na rentgenskim snimcima). RA studija III je takođe imala primarni parametar praćenja u promeni kvaliteta života.

#### ACR odgovor

Procenat pacijenata lečenih adalimumabom koji su postigli ACR 20, 50 i 70 odgovor je bio stalan tokom RA studija I, II i III. Rezultati primene doze od 40 mg svake druge nedelje su prikazani u Tabeli 8.

#### **Tabela 8: ACR odgovori u placebo-kontrolisanim studijama (procenat pacijenata)**

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

<sup>a</sup> RA Studija I nakon nedelje 24, RA Studija II nakon nedelje 26, RA Studija III nakon nedelje 24 i nakon nedelje 52

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba primenjenog svake druge nedelje

<sup>c</sup> MTX=metotreksat

<sup>\*\*</sup>p<0,01, Adalimumab vs. placebo

U RA studijama I-IV sve pojedinačne komponente za kriterijum ACR odgovora (broj osetljivih i oteklih zglobova, procena lekara i pacijenata o aktivnosti bolesti i bolu, skor indeksa onesposobljenosti (HAQ) i CRP (mg/dL) su bile poboljšane u nedelji 24 ili 26 u poređenju sa placebom. U RA studiji III ova poboljšanja su se zadržala tokom 52 nedelje.

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

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

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

U RA studiji V sa pacijentima koji su imali reumatoidni artritis u ranoj fazi, a prethodno nisu primali metotreksat, kombinovana terapija adalimumabom i metotreksatom dovela je do bržeg i značajno većeg ACR odgovora u nedelji 52, nego monoterapija metotreksatom i monoterapija adalimumabom, i odgovor se održao do nedelje 104 (videti Tabelu 9).

**Tabela 9: ACR odgovori u studiji RA V (procenat pacijenata)**

| Odgovor    | MTX<br>n=257 | Adalimumab<br>n=274 | Adalimumab/<br>MTX n=268 | p-vrednost <sup>a</sup> | p-vrednost <sup>b</sup> | p-vrednost <sup>c</sup> |
|------------|--------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| ACR 20     |              |                     |                          |                         |                         |                         |
| nedelja 52 | 62,6%        | 54,4%               | 72,8%                    | 0,013                   | <0,001                  | 0,043                   |

|             |       |       |       |        |        |       |
|-------------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
| nedelja 104 | 56,0% | 49,3% | 69,4% | 0,002  | <0,001 | 0,140 |
| ACR 50      |       |       |       |        |        |       |
| nedelja 52  | 45,9% | 41,2% | 61,6% | <0,001 | <0,001 | 0,317 |
| nedelja 104 | 42,8% | 36,9% | 59,0% | <0,001 | <0,001 | 0,162 |
| ACR 70      |       |       |       |        |        |       |
| nedelja 52  | 27,2% | 25,9% | 45,5% | <0,001 | <0,001 | 0,656 |
| nedelja 104 | 28,4% | 28,1% | 46,6% | <0,001 | <0,001 | 0,864 |

<sup>a</sup> p-vrednost je iz uporednog poređenja monoterapije metotreksatom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat upotrebom *Mann-Whitney* U testa.

<sup>b</sup> p-vrednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat, korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

<sup>c</sup> p-vrednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom, korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

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

Nakon nedelje 52, 42,9% pacijenata koji su primali Adalimumab/metotreksat kombinovanu terapiju postiglo je kliničku remisiju (DAS28 (CRP) < 2,6) u poređenju sa 20,6% pacijenata koji su primali monoterapiju metotreksatom i 23,4% pacijenata koji su primali monoterapiju adalimumabom. Adalimumab/metotreksat kombinovana terapija je bila klinički i statistički superiornija u odnosu na metotreksat ( $p < 0,001$ ) i monoterapiju adalimumab ( $p < 0,001$ ) u postizanju niske aktivnosti bolesti kod pacijenata sa nedavno dijagnostifikovanim umerenim do teškim reumatoidnim artritismom. Ovaj odgovor je u obe grupe pacijenata koje su primale monoterapiju bio sličan ( $p = 0,447$ ). Od 342 ispitanika, inicijalno randomizovanih za monoterapiju adalimumab ili za lečenje kombinacijom adalimumab i metotreksata, koji su ušli u otvoreni produžetak studije, njih 171 je završilo desetogodišnje lečenje adalimumabom. Među njima, kod 109 ispitanika (63,7%) stopa kliničke remisije je zadržana tokom 10 godina.

### Radiografski odgovor

U RA studiji III, u kojoj su pacijenti koji su primali adalimumab bili sa prosečnim trajanjem reumatoidnog artritisa od približno 11 godina, strukturna oštećenja zglobova su procenjena radiografski i izražena kao promena u modifikovanom ukupnom Sharp skor (engl. *Total Sharp Score - TSS*) i njegovim komponentama, skor erozija i skor suženja zglobnog prostora (engl. *Joint Space Narrowing Score - JSNS*). Pacijenti koji su primali adalimumab/metotreksat kombinovanu terapiju pokazali su značajno manju radiografsku progresiju nego pacijenti koji su primali samo metotreksat tokom 6 i 12 meseci (videti Tabelu 10).

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

**Tabela 10: Srednje radiografske promene tokom 12 meseci u RA studiji III**

|                   | Placebo/<br>MTX <sup>a</sup> | Adalimumab /MTX<br>40 mg svake druge<br>nedelje | Placebo/MTX-<br>Adalimumab/MTX<br>(95% Interval<br>pouzdanosti <sup>b</sup> ) | p-vrednost          |
|-------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Ukupni Sharp skor | 2,7                          | 0,1                                             | 2,6 (1,4; 3,8)                                                                | <0,001 <sup>c</sup> |

|                       |     |     |                |        |
|-----------------------|-----|-----|----------------|--------|
| Skor erozija          | 1,6 | 0,0 | 1,6 (0,9; 2,2) | <0,001 |
| JSN <sup>d</sup> skor | 1,0 | 0,1 | 0,9 (0,3; 1,4) | 0,002  |

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> 95% interval pouzdanosti za razlike u promeni skorova između metotreksata i adalimumaba.

<sup>c</sup> Zasnovano na analizi poretka

<sup>d</sup> Suženje zglobnog prostora

U RA studiji V, strukturna oštećenja zgloba su procenjena radiografski i izražena kao promena u modifikovanom ukupnom Sharp skoru (videti Tabelu 11).

**Tabela 11: Srednje radiografske promene nakon 52 nedelje u RA studiji V**

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

<sup>a</sup> p-vrednost je iz uporednog poređenja monoterapije metotreksatom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

<sup>b</sup> p-vrednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i kombinovane terapije adalimumab/metotreksat korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

<sup>c</sup> p-vrednost je iz uporednog poređenja adalimumab monoterapije i metotreksat monoterapije korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

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

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

#### Kvalitet života i fizička funkcija

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

U RA studiji III kod većine pacijenata kod kojih je postignuto poboljšanje fizičke funkcije i koji su nastavili

lečenje, poboljšanje se zadržalo do nedelje 520 (120 meseci) otvorenog lečenja. Poboljšanje kvaliteta života je mereno do nedelje 156 (36 meseci) i poboljšanje je održavano do tog vremena.

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

#### *Aksijalni spondiloartritis*

#### Ankilozirajući spondilitis (AS)

Delovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge nedelje je ispitivano u dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije u trajanju od 24 nedelje, kod 393 pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom (srednja početna vrednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] je bila 6,3 u svim grupama) koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 (20,1%) pacijenata primalo je prateću terapiju antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti, a 37 (9,4%) pacijenata je primalo prateću terapiju glukokortikoidima. Posle perioda maskiranja sledio je period otvorenog ispitivanja u kome su pacijenti primali adalimumab 40 mg svake druge nedelje supkutano u sledećih 28 nedelja. Pacijenti ( $n=215$ ; 54,7%) koji nisu postigli ASAS 20 u nedelji 12 ili nedelji 16 ili nedelji 20, ranije su prebačeni u otvoreni deo ispitivanja i dobijali su adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje supkutano i bili su zatim lečeni u dvostruko slepoj statističkoj analizi kao pacijenti koji nisu odgovorili na terapiju.

U većoj AS studiji I sa 315 pacijenata, rezultati su pokazali statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozirajućeg spondilitisa kod pacijenata lečenih adalimumabom u poređenju sa placebo. Značajan odgovor je prvo zapažen u drugoj nedelji i zadržao se do kraja nedelje 24 (Tabela 12).

**Tabela 12: Efikasnost u placebo-kontrolisanoj AS studiji – Studija I Smanjenje znakova i simptoma**

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

\*\*\*, \*\* Statistički značajan pri  $p<0,001$ ,  $<0,01$  za sva poređenja adalimumaba i placeba u nedelji 2, 12 i 24

<sup>a</sup> procena u ankilozirajućem spondilitisu (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis, ASAS*)

<sup>b</sup> Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Pacijenti lečeni adalimumabom su imali značajno poboljšanje kvaliteta života u nedelji 12, koje se zadržalo do kraja nedelje 24 prema upitniku SF36 i Upitniku o kvalitetu života sa ankilozirajućim spondilitisom (*Ankylosing*

Slični trendovi (nisu svi statistički značajni) viđeni su i u manjoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (AS studija II) na 82 odrasla pacijenta sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjujane su u dva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja, sprovedena kod pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS (nr-axSpA). U ispitivanju nr-axSpA I procenjujani su pacijenti koji su imali aktivan nr-axSpA. U ispitivanju nr-axSpA II procenjivalo se ukidanje terapije kod pacijenata sa aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tokom otvorenog lečenja adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

Adalimumab 40 mg svake druge nedelje ispitivan je u jednoj randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (nr-axSpA I) u trajanju od 12 nedelja, kod 185 pacijenata sa aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrednost aktivnosti bolesti [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] je bila 6,4 za pacijente koji su primali adalimumab i 6,5 za pacijente koji su primali placebo), a koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju ili su intolerantni na  $\geq 1$  NSAID ili kod kojih je upotreba NSAID kontraindikovana.

Trideset tri (18%) pacijenta primalo je prateću terapiju antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti, a 146 (79%) pacijenata je primalo prateću terapiju NSAID. Nakon perioda maskiranja sledio je period otvorenog ispitivanja u kome su pacijenti primali adalimumab 40 mg svake druge nedelje supkutano tokom sledeće 144 nedelje. Rezultati izmereni u nedelji 12 pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA kod pacijenata koji su primali adalimumab, u odnosu na pacijente koji su primali placebo (Tabela 13).

**Tabela 13: Rezultati efikasnosti u placebo kontrolisanom ispitivanju nr-axSpA I**

| Dvostruko slepo<br>Odgovor u 12. nedelji                     | Placebo<br>N=94 | Adalimumab<br>N=91 |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|
| ASAS <sup>a</sup> 40                                         | 15%             | 36%***             |
| ASAS 20                                                      | 31%             | 52%**              |
| ASAS 5/6                                                     | 6%              | 31%***             |
| ASAS parcijalna remisija                                     | 5%              | 16%***             |
| BASDAI <sup>b</sup> 50                                       | 15%             | 35%**              |
| ASDAS <sup>c,d,e</sup>                                       | -0,3            | -1,0***            |
| ASDAS inaktivna bolest                                       | 4 %             | 24%***             |
| Hs-CRP <sup>d,f,g</sup>                                      | -0,3            | -4,7***            |
| SPARCC <sup>h</sup> MR sakroilijačni zglobovi <sup>d,i</sup> | -0,6            | -3,2**             |
| SPARCC MR kičme <sup>d,j</sup>                               | -0,2            | -1,8**             |

<sup>a</sup>ASAS= *Assessments in Spondyloarthritis International Society* – Međunarodno društvo za ocenu spondiloartritisa

<sup>b</sup> BASDAI *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* - Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa

<sup>c</sup> *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* – Rezultati za aktivnost ankilozirajućeg spondilitisa

<sup>d</sup> srednja promena od početne vrednosti

<sup>e</sup> n=91 placebo i n=87 adalimumab

<sup>f</sup> *high sensitivity C-Reactive Protein* (mg/L) – C reaktivni protein visoke osetljivosti

<sup>g</sup> n=73 placebo i n=70 adalimumab

<sup>h</sup> *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – Kanadski konzorcijum za istraživanje spondiloartritisa

<sup>i</sup> n=84 placebo i adalimumab

<sup>j</sup> n=82 placebo i n=85 adalimumab

\*\*\*, \*\*, \* statistički značajan pri  $p < 0,001$ , odnosno  $< 0,01$ , odnosno  $< 0,05$ , za sva poređenja između

adalimumaba i placeba

U otvorenom produžetku studije, poboljšanje znakova i simptoma je zadržano uz terapiju adalimumabom sve do nedelje 156.

### Inhibicija inflamacije

Značajno poboljšanje simptoma inflamacije, određeno merenjem vrednosti C-reaktivnog proteina visoke osetljivosti (hs-CRP) i MRI sakroilijačnih zglobova i kičme zadržano je kod pacijenata lečenih adalimumabom sve do nedelje 156 i nedelje 104.

### Kvalitet života i fizička funkcija

Kvalitet života povezan sa zdravljem i fizičkom funkcijom bio je procenjen korišćenjem HAQ-S i SF-36 upitnika. Adalimumab je pokazao statistički značajno poboljšanje HAQ-S skora i SF-36, skora fizičke komponente (PCS=*Physical Component Score*), u periodu od početka studije do nedelje 12, u poređenju sa placebo.

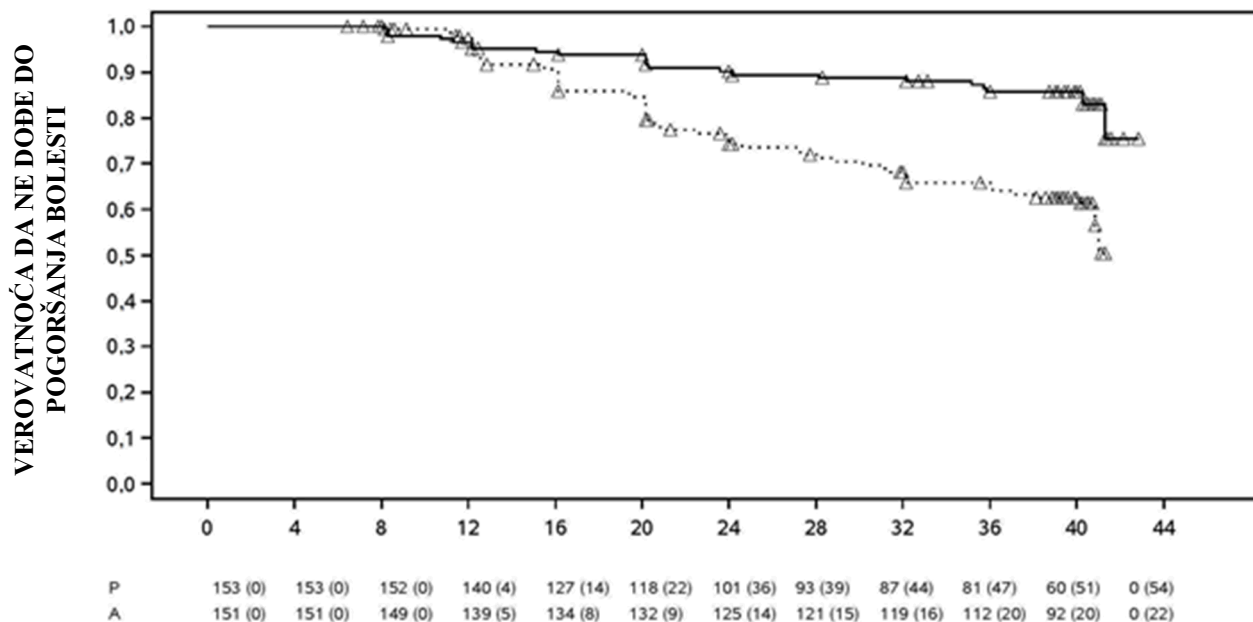
Poboljšanje fizičke funkcije u kvalitetu života je zadržano i tokom otvorenog produžetka studije do nedelje 156.

### Ispitivanje nr-axSpA II

673 pacijenta sa aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrednost aktivnosti bolesti [BASDAI] iznosila je 7,0) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na  $\geq 2$  NSAIL-a, nisu podnosili NSAIL-ove ili su imali kontraindikaciju za primenu NSAIL-ova uključena su u otvoreni period ispitivanja nr-axSpA II, u kom su primali adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom 28 nedelja. Ovi pacijenti su takođe imali i objektivne dokaze zapaljenja sakroilijačnih zglobova ili kičme na MR snimcima (engl. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) ili povećana koncentracija hs-CRP-a. Pacijenti koji su tokom otvorenog perioda ispitivanja postigli remisiju koja se održala najmanje 12 nedelja (N=305) (ASDAS rezultat  $< 1,3$  u nedeljama 16, 20, 24 i 28) su zatim bili randomizovani za nastavak lečenja adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje (N=152) ili za primanje placeba (N=153) tokom dodatnih 40 nedelja u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom periodu (ukupno trajanje ispitivanja: 68 nedelja). Ispitanicima kojima se bolest pogoršala tokom dvostruko slepog perioda bila je dopuštena primena terapije spašavanja (engl. *rescue therapy*) adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom najmanje 12 nedelja.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je udeo pacijenata kojima se bolest nije pogoršala u ispitivanju do nedelje 68. Pogoršanje bolesti definisalo se kao ASDAS rezultat  $\geq 2,1$  pri dve uzastopne posete u razmaku od četiri nedelje. Pogoršanje bolesti tokom dvostruko slepog perioda izostalo je kod većeg udela pacijenata lečenih adalimumabom nego kod onih koji su primali placebo (70,4% u odnosu na 47,1%,  $p < 0,001$ ) (Slika 1).

**Slika 1 Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vreme do pogoršanja bolesti u ispitivanju nr-axSpAII**



**VREME (NEDELJE)**

Lečenje ..... Placebo \_\_\_\_\_ adalimumab Δ Cenzurirano

Napomena: P = Placebo (broj pacijenata pod rizikom [pacijenti kojima se bolest pogoršala]);  
A = ADALIMUMAB (broj pacijenata pod rizikom [pacijenti kojima se bolest pogoršala]).

Među 68 pacijenata kojima se bolest pogoršala u grupi u kojoj je terapija ukinuta, 65 pacijenata je primilo terapiju spašavanja (engl. *rescue therapy*) adalimumabom u trajanju od 12 nedelja, pri čemu je njih 37 (56,9%) ponovo postiglo remisiju bolesti (ASDAS rezultat < 1,3) 12 nedelja nakon ponovnog započinjanja otvorene terapije.

Pacijenti koji su neprekidno primali adalimumab su do nedelje 68 pokazali statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u poređenju sa pacijentima kojima je terapija obustavljena tokom dvostruko slepog perioda ispitivanja (Tabela 14).

**Tabela 14: Efikasnost u placebo kontrolisanom periodu ispitivanja nr-axSpA II**

| Dvostruko slepo<br>Odgovor u nedelji 68   | Placebo<br>N=153 | Adalimumab<br>N=152 |
|-------------------------------------------|------------------|---------------------|
| ASAS <sup>a,b</sup> 20                    | 47,1%            | 70,4%***            |
| ASAS <sup>a,b</sup> 40                    | 45,8%            | 65,8%***            |
| ASAS <sup>a</sup> delimična remisija      | 26,8%            | 42,1%**             |
| ASDAS <sup>c</sup> neaktivna bolest       | 33,3%            | 57,2%***            |
| Delimično pogoršanje bolesti <sup>d</sup> | 64,1%            | 40,8%***            |

<sup>a</sup> Međunarodno društvo za ocenu spondiloartritisa

<sup>b</sup> Početna vrednost definisana je kao vrednost na početku perioda otvorenog lečenja kada pacijenti imaju aktivnu bolest.

<sup>c</sup> Rezultat za aktivnost ankilozirajućeg spondilitisa

<sup>d</sup> Delimično pogoršanje bolesti definisalo se kao ASDAS rezultat  $\geq 1,3$ , ali < 2,1 pri dve uzastopne posete.

\*\*\*, \*\* Statistički značajno kod  $p < 0,001$  odnosno  $p < 0,01$  za sva poređenja adalimumaba sa placebo.

*Psorijazni artritis*

Adalimumab 40 mg svake druge nedelje je ispitivan kod pacijenata sa umereno teškim do teškim aktivnim psorijaznim artritisom u dve placebo kontrolisane studije, PsA studije I i II. U PsA studiji I tokom 24 nedelje tretirano je 313 odraslih pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na nesteroidnu antiinflamatornu terapiju, a od njih je približno 50% uzimalo metotreksat. U PsA studiji II tokom 12 nedelja tretirano je 100 pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na ARMB terapiju. Nakon završetka obe studije, 383 pacijenta je uključeno u otvoreno produženo ispitivanje u kome je 40 mg adalimumaba primenjivano svake druge nedelje.

Ne postoji dovoljno dokaza o efikasnosti adalimumab kod pacijenata sa psorijaznom artropatijom sličnoj ankilozirajućem spondilitisu, zbog malog broja ispitivanih pacijenata.

**Tabela 15: ACR odgovor u placebo-kontrolisanoj studiji psorijaznog artritisa (procenat pacijenata)**

| Odgovor | PsA studija I    |                     | PsA studija II  |                    |
|---------|------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
|         | Placebo<br>N=162 | Adalimumab<br>N=151 | Placebo<br>N=49 | Adalimumab<br>N=51 |
| ACR 20  |                  |                     |                 |                    |

|            |     |        |     |        |
|------------|-----|--------|-----|--------|
| nedelja 12 | 14% | 58%*** | 16% | 39%*   |
| nedelja 24 | 15% | 57%*** | N/A | N/A    |
| ACR 50     |     |        |     |        |
| nedelja 12 | 4%  | 36%*** | 2%  | 25%*** |
| nedelja 24 | 6%  | 39%*** | N/A | N/A    |
| ACR 70     |     |        |     |        |
| nedelja 12 | 1%  | 20%*** | 0%  | 14%*   |
| nedelja 24 | 1%  | 23%*** | N/A | N/A    |

\*\*\* p<0,001 za sva poređenja adalimumaba i placeba

\* p<0,05 za sva poređenja adalimumaba i placeba

N/A - nije primenjivo

ACR odgovor u PsA studiji I je bio sličan sa i bez prateće terapije metotreksatom. ACR odgovori su održavani u otvorenoj ekstenzivnoj studiji do 136 nedelja.

Radiografske promene su praćene u studijama sa psorijaznim artritisom. Radiografija šake, ručnog zgloba i stopala rađena je pre terapije i posle 24 nedelje tokom dvostruko-slepe terapije kada su pacijenti bili na adalimumabu ili placebo i posle 48 nedelja, kada su svi pacijenti u okviru otvorenog dizajna primali adalimumab. Korišćen je modifikovan ukupni *Sharp* skor (mTSS), koji je uključio distalne interfalangnealne zglobove (tj. nije isti kao TSS korišćen za reumatoidni artritis).

Terapija adalimumabom je smanjila učestalost progresije oštećenja perifernih zglobova, u poređenju sa placebo, mereno promenom mTSS skora u odnosu na stanje pre početka terapije (srednja vrednost  $\pm$  SD):  $0,8 \pm 2,5$  u placebo grupi (nedelja 24) vs.  $0,0 \pm 1,9$  u adalimumab grupi (nedelja 48), p<0,001.

Kod pacijenata lečenih adalimumabom koji nisu imali radiografsku progresiju tokom 48 nedelja terapije (n=102), 84% je i dalje imalo odsustvo radiografske progresije do kraja 144 nedelje terapije. U poređenju sa placebo, pacijenti lečeni adalimumabom pokazali su statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije, mereno HAQ i SF 36 (*Short Form Health Survey*) upitnicima u nedelji 24. Poboljšana fizička funkcija nastavljena je i tokom otvorenog ekstenzivnog perioda studije do kraja nedelje 136.

### Psorijaza

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

Studija psorijaze I (REVEAL) ispitivala je 1212 pacijenata unutar tri terapijska perioda. U periodu A, pacijenti su primali placebo ili adalimumab u inicijalnoj dozi od 80 mg praćeno dozom od 40 mg svake druge nedelje sa početkom nedelju dana posle inicijalne doze. Posle 16 nedelja terapije, pacijenti koji su postigli PASI 75 odgovor (poboljšanje PASI skora od najmanje 75% u odnosu na preterapijsko stanje), ušli su u period B tokom koga su, u okviru otvorenog dizajna studije primali 40 mg adalimumaba svake druge nedelje. Pacijenti koji su održali odgovor  $\geq$  PASI 75 u nedelji 33, a primarno su randomizovani na aktivnu terapiju u periodu A, re-randomizovani su u periodu C da prime adalimumab 40 mg svake druge nedelje ili placebo tokom dodatnih 19 nedelja. U svim terapijskim grupama, srednji preterapijski PASI skor je bio 18,9, a preterapijski PGA skor (engl.

*Physician's Global Assessment*) je bio od “umerenog” (53% uključenih pacijenata) do “teškog” (41%) i “veoma teškog” (6%).

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

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

U studijama psorijaze I i II primarni parametar praćenja bio je procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor posle 16 nedelja u odnosu na početak terapije (videti Tabele 16 i 17).

**Tabela 16: Studija psorijaze I (REVEAL) - rezultati efikasnosti nakon 16 nedelja terapije**

|                                                                                                                       | <b>Placebo<br/>N=398<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg svake<br/>druge nedelje N=814<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75<sup>a</sup></b>                                                                          | 26 (6,5)                           | 578 (70,9) <sup>b</sup>                                         |
| <b>PASI 100</b>                                                                                                       | 3 (0,8)                            | 163 (20,0) <sup>b</sup>                                         |
| <b>PGA: bez<br/>bolesti/minimalno</b>                                                                                 | 17 (4,3)                           | 506 (62,2) <sup>b</sup>                                         |
| <sup>a</sup> Procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor, izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru |                                    |                                                                 |
| <sup>b</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo                                                                          |                                    |                                                                 |

**Tabela 17: Studija psorijaze II (CHAMPION) - rezultati efikasnosti nakon 16 nedelja terapije**

|                                                  | <b>Placebo<br/>N=53<br/>N (%)</b> | <b>MTX<br/>N=110<br/>n (%)</b> | <b>Adalimumab 40 mg svake<br/>druge nedelje N=108<br/>n (%)</b> |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b><math>\geq</math> PASI 75</b>                 | 10 (18,9)                         | 39 (35,5)                      | 86 (79,6) <sup>a, b</sup>                                       |
| <b>PASI 100</b>                                  | 1 (1,9)                           | 8 (7,3)                        | 18 (16,7) <sup>c, d</sup>                                       |
| <b>PGA: bez bolesti/ minimalno</b>               | 6 (11,3)                          | 33 (30,0)                      | 79 (73,1) <sup>a, b</sup>                                       |
| <sup>a</sup> p<0,001, adalimumab vs. placebo     |                                   |                                |                                                                 |
| <sup>b</sup> p<0,001, adalimumab vs. metotreksat |                                   |                                |                                                                 |
| <sup>c</sup> p<0,01, adalimumab vs. placebo      |                                   |                                |                                                                 |
| <sup>d</sup> p<0,05, adalimumab vs. metotreksat  |                                   |                                |                                                                 |

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

Ukupno 233 pacijenta koji su postigli PASI 75 odgovor u nedelji 16 i nedelji 33 primalo je kontinuiranu terapiju adalimumabom tokom 52 nedelje u studiji psorijaze I, i nastavilo je da prima adalimumab u produžetku studije otvorenog dizajna. Stopa odgovora “bez bolesti” ili “minimalno” na PASI 75 i PGA kod ovih pacijenata bila je

74,7% odnosno 59,0%, nakon dodatnih 108 nedelja terapije sa otvorenim dizajnom (ukupno 160 nedelja). Svi pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog neželjenih dejstava, nedostatka efikasnosti, ili kojima je doza povećavana, smatrani su pacijentima kod kojih nije bilo odgovora na terapiju. Za njih je analiza PASI 75 i PGA za stopu odgovora “bez bolesti” ili “minimalno” nakon dodatnih 108 nedelja otvorene terapije (ukupno 160 nedelja) dala rezultate 69,6%, odnosno 55,7%.

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) upoređivale su se efikasnost i bezbednost adalimumaba u odnosu na placebo kod 72 pacijenta sa umerenim do teškim oblikom hronične plak psorijaze i psorijazom na šakama i/ili stopalima. Pacijenti su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a zatim po 40 mg svake druge nedelje (počevši nedelju dana nakon početne doze) ili placebo 16 nedelja. U nedelji 16, statistički značajno veći udeo pacijenata koji su primali adalimumab postigao je PGA rezultat “bez bolesti” ili “gotovo bez bolesti” za šake i/ili stopala u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo (30,6% u odnosu na 4,3%,  $P=0,014$ ).

U ispitivanju Psoriasis Study IV upoređivale su se efikasnost i bezbednost adalimumaba u odnosu na placebo kod 217 odraslih pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom noktiju. Pacijenti su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a zatim po 40 mg svake druge nedelje (počevši nedelju dana nakon početne doze) ili placebo tokom 26 nedelja, nakon čega je sledilo otvoreno lečenje adalimumabom tokom dodatnih 26 nedelja. Ocena psorijaze noktiju uključivala je modifikovani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), opštu procenu psorijaze noktiju na rukama od strane lekara (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) i indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (videti Tabelu 18). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski efekat kod pacijenata sa psorijazom noktiju i različitim stepenima zahvaćenosti kože ( $\geq 10\%$  telesne površine [60% pacijenata] i  $< 10\%$  i  $\geq 5\%$  telesne površine [40% pacijenata]).

**Tabela 18: Ispitivanje Ps IV Rezultati efikasnosti u nedelji 16, 26 i 52**

| Parametar praćenja                                                 | Nedelja 16<br>Placebom<br>kontrolisano |                                                     | Nedelja 26<br>Placebom<br>kontrolisano |                                                     | Nedelja 52<br>Otvoreno                             |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                                                    | Placebo<br>N=108                       | Adalimumab<br>40 mg svake<br>druge nedelje<br>N=109 | Placebo<br>N=108                       | Adalimumab<br>40 mg svake<br>druge nedelje<br>N=109 | Adalimumab<br>40 mg svake druge<br>nedelje<br>N=80 |
| $\geq$ mNAPSI 75 (%)                                               | 2,9                                    | 26,0 <sup>a</sup>                                   | 3,4                                    | 46,6 <sup>a</sup>                                   | 65,0                                               |
| PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za $\geq 2$ stepena (%) | 2,9                                    | 29,7 <sup>a</sup>                                   | 6,9                                    | 48,9 <sup>a</sup>                                   | 61,3                                               |
| Promena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na            | -7,8                                   | -44,2 <sup>a</sup>                                  | -11,5                                  | -56,2 <sup>a</sup>                                  | -72,2                                              |

|                                               |  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| rukama (%)                                    |  |  |  |  |  |
| <sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab vs placebo |  |  |  |  |  |

Pacijenti lečeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u nedelji 26 u odnosu na placebo.

### *Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa)*

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivale su se u randomizovanim, dvostruko slepim, placebo kontrolisanim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*, HS) koji nisu podnosili sistemske antibiotike, koji su imali kontraindikacije za njihovu primenu ili nisu postigli zadovoljavajući odgovor na lečenje sistemskim antibioticima tokom najmanje 3 meseca. Pacijenti u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadijuma II ili III prema *Hurley*-evoj klasifikaciji i najmanje 3 apscesa ili zapaljenjska nodusa.

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

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) procenjivalo je 326 pacijenata tokom 2 perioda lečenja. Tokom perioda A pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nedelji 0 i 80 mg u nedelji 2, a zatim u dozi od 40 mg svake nedelje, počevši od nedelje 4, pa sve do nedelje 11. Tokom ispitivanja, 19,3% pacijenata nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 nedelja terapije, pacijenti koji su tokom perioda A primali adalimumab ponovo su randomizovani u periodu B u jednu od 3 terapijske grupe (adalimumab u dozi od 40 mg svake nedelje, adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje ili placebo od nedelje 12 do nedelje 35). Pacijenti koji su u periodu A bili randomizovani za primanje placeba nastavili su da primaju placebo i u periodu B.

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

### Klinički odgovor

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

U nedelji 12 HiSCR je postigao značajno veći udeo pacijenata lečenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U nedelji 12 je značajno veći udeo pacijenata u ispitivanju HS-II doživeo klinički značajno smanjenje kožnog bola uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (videti Tabelu 19). Kod pacijenata lečenih lekom adalimumab rizik od pogoršanja bolesti značajno se smanjio tokom prvih 12 nedelja lečenja.

**Tabela 19: Rezultati efikasnosti nakon 12 nedelja, ispitivanja HS I i II**

|  | Ispitivanje HS I |               | Ispitivanje HS II |               |
|--|------------------|---------------|-------------------|---------------|
|  | Placebo          | Adalimumab 40 | Placebo           | Adalimumab 40 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                       | mg svake nedelje        |                     | mg svake nedelje        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                          | N = 154<br>40 (26,0%) | N = 153<br>64 (41,8%) * | N=163<br>45 (27,6%) | N=163<br>96 (58,9%) *** |
| Smanjenje kožnog bola za $\geq 30\%$ <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                    | N = 109<br>27 (24,8%) | N = 122<br>34 (27,9%)   | N=111<br>23 (20,7%) | N=105<br>48 (45,7%) *** |
| * $P < 0,05$ , *** $P < 0,001$ , adalimumab naspram placeba<br><sup>a</sup> Među svim randomizovanim pacijentima<br><sup>b</sup> Među pacijentima sa procenjenim početnim kožnim bolom uzrokovanim gnojnim hidradenitisom $\geq 3$ prema numeričkoj skali od 0 – 10; 0 = bez kožnog bola, 10 = jako veliki kožni bol |                       |                         |                     |                         |

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

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

Među pacijentima koji su u nedelji 12 ostvarili bar delimičan odgovor na lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje, stopa HiSCR-a zabeležena u nedelji 36 bila je veća kod onih pacijenata koji su nastavili da primaju adalimumab svake nedelje nego kod pacijenata kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svake druge nedelje ili onih kojima je lečenje ukinuto (videti Tabelu 20).

**Tabela 20: Udeo pacijenata<sup>a</sup> koji su postigli HiSCR<sup>b</sup> u nedelji 24 i nedelji 36 nakon preraspodele lečenja u nedelji 12, do kada su primali adalimumab svake nedelje**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo<br>(ukidanje lečenja)<br>N = 73 | Adalimumab 40 mg<br>svake druge nedelje<br>N = 70 | Adalimumab 40 mg<br>svake nedelje<br>N = 70 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Nedelja 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 24 (32,9%)                              | 36 (51,4%)                                        | 40 (57,1%)                                  |
| Nedelja 36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 22 (30,1%)                              | 28 (40,0%)                                        | 39 (55,7%)                                  |
| <sup>a</sup> Pacijenti koji su ostvarili bar delimičan odgovor na lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje nakon 12 nedelja lečenja.<br><sup>b</sup> Pacijenti koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterijume za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su da prekinu ispitivanja i vodili su se kao pacijenti bez odgovora. |                                         |                                                   |                                             |

Među pacijentima koji su u nedelji 12 ostvarili bar delimičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svake nedelje, stopa HiSCR-a u nedelji 48 iznosila je 68,3%, a u nedelji 96 65,1%. Pri dugoročnijem lečenju adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje tokom 96 nedelja nisu otkriveni novi podaci povezani sa bezbednošću.

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

### *Crohn-ova bolest*

Bezbednost i efikasnost adalimumaba ispitivane su u randomizovanim, dvostruko slepim, placebo-kontrolisanim studijama na preko 1500 pacijenata sa umereno do izrazito aktivnom *Crohn*-ovom bolešću (engl. *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI)  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). Istovremena primena stabilnih doza aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatornih lekova bila je dozvoljena, pa je 80% pacijenata nastavilo da uzima bar jedan od ovih lekova.

Indukcija kliničke remisije (definisana kao CDAI < 150) ispitivana je u dva ispitivanja, CD studija I (CLASSIC I) i CD studija II (GAIN). U CD studiji I, 299 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizovano je u 4 terapijske grupe: placebo u nedelji 0 i posle 2 nedelje, adalimumab 160 mg u nedelji 0 i 80 mg posle 2 nedelje, adalimumab 80 mg u nedelji 0 i 40 mg posle 2 nedelje, adalimumab 40 mg u nedelji 0 i 20 mg posle 2 nedelje. U CD studiji II, 325 pacijenata kod kojih je odgovor prestao ili koji nisu reagovali na terapiju infliksimabom randomizovano je u dve grupe: jedna grupa koja je primala 160 mg adalimumaba u nedelji 0 i 80 mg adalimumaba dve nedelje kasnije, i druga grupa koja je primala placebo u istom periodu. Pacijenti kod kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljeg toka istraživanja, i stoga nisu bili dalje evaluirani.

Održavanje kliničke remisije ispitivano je u CD studiji III (CHARM), u kojoj je 854 pacijenata primilo 80 mg adalimumaba u nedelji 0, a 40 mg dve nedelje kasnije. U nedelji 4 pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale 40 mg adalimumaba svake nedelje, 40 mg adalimumaba svake druge nedelje ili placebo tokom 56 nedelja. Pacijenti sa kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI  $\geq 70$ ) u nedelji 4 stratifikovani su i analizirani odvojeno od pacijenata bez kliničkog odgovora u nedelji 4. Dozvoljeno je smanjenje doze kortikosteroida nakon 8 nedelja.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u CD studiji I i CD studiji II prikazani su u Tabeli 21.

**Tabela 21: Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (procenat pacijenata)**

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

Sve p-vrednosti odnose se na poređenje adalimumaba i placeba

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

Slične stope remisije do nedelje 8 uočene su za grupe koje su primale adalimumab u inicijalnim dozama od 160/80 mg i 80/40 mg, a stopa neželjenih dejstava bila je veća u grupi koja je primala adalimumab 160/80 mg.

U CD studiji III, u nedelji 4, 58% pacijenata (499/854) imalo je klinički odgovor i uključeno je u primarnu analizu. 48% tih pacijenata već je ranije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održanje remisije i stopa kliničkog odgovora nalaze se u Tabeli 22. Klinička remisija se održala relativno konstantnom bez obzira na prethodno lečenje antagonistima TNF-a.

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

**Tabela 22: Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (procenat pacijenata)**

|  | Placebo | Adalimumab 40 mg<br>svake druge nedelje | Adalimumab 40 mg<br>svake nedelje |
|--|---------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
|  |         |                                         |                                   |

|                                                                      |           |               |               |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|---------------|---------------|
| Nedelja 26                                                           | N=170     | N=172         | N=157         |
| Klinička remisija                                                    | 17%       | 40%*          | 47%*          |
| Klinički odgovor (CR-100)                                            | 27%       | 52%*          | 52%*          |
| Pacijenti u remisiji bez upotrebe steroida<br>≥ 90 dana <sup>a</sup> | 3% (2/66) | 19% (11/58)** | 15% (11/74)** |
| Nedelja 56                                                           | N=170     | N=172         | N=157         |
| Klinička remisija                                                    | 12%       | 36%*          | 41%*          |
| Klinički odgovor (CR-100)                                            | 17%       | 41%*          | 48%*          |
| Pacijenti u remisiji bez upotrebe steroida<br>≥ 90 dana <sup>a</sup> | 5% (3/66) | 29% (17/58)*  | 20% (15/74)** |

\* p < 0,001 poređenje adalimumaba i placeba

\*\* p < 0,02 poređenje adalimumaba i placeba

<sup>a</sup> samo oni koji su na početku uzimali kortikosteroide

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

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

### Kvalitet života

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

### *Ulcerozni kolitis*

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

U studiji UC-I, 390 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizovano je u tri terapijske grupe: placebo u nedelji 0 i posle 2 nedelje, adalimumab 160 mg u nedelji 0 i 80 mg posle 2 nedelje, adalimumab 80 mg u nedelji 0 i 40 mg posle 2 nedelje.

Nakon nedelje 2, pacijenti iz obe grupe koji su primali adalimumab, nastavili su da primaju dozu od 40 adalimumaba na svake dve nedelje. Klinička remisija (definisana kao *Mayo* skor ≤ 2 bez subskora > 1) merena je u nedelji 8.

U studiji UC-II, 248 pacijenata je primilo 160 mg adalimumaba u nedelji 0, 80 mg nakon 2 nedelje, a zatim 40 mg svake druge nedelje, dok je 246 pacijenata primalo placebo. Klinička remisija je merena u nedelji 8, a održavanje remisije u nedelji 52.

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

Rezultati za ukupnu populaciju pacijenata u studiji UC-II prikazani su u Tabeli 23.

**Tabela 23: Odgovor, remisija i zaceljenje mukoze u studiji UC-II (procenat pacijenata)**

|                                                   | Placebo       | Adalimumab 40 mg svake druge nedelje |
|---------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|
| Nedelja 52                                        | N=246         | N=248                                |
| Klinički odgovor                                  | 18%           | 30%*                                 |
| Klinička remisija                                 | 9%            | 17%*                                 |
| Zaceljenje mukoze                                 | 15%           | 25%*                                 |
| Remisija bez steroida $\geq 90$ dana <sup>a</sup> | 6%<br>(N=140) | 13%*<br>(N=150)                      |
| Nedelja 8 i 52                                    |               |                                      |
| Održavan odgovor                                  | 12%           | 24%**                                |
| Održavana remisija                                | 4%            | 8%*                                  |
| Održavano zaceljenje mukoze                       | 11%           | 19%*                                 |

Klinička remisija je postignuta ako je *Mayo* skor  $\leq 2$  bez subskora  $> 1$ ;

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

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

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

<sup>a</sup> procenat onih ispitanika koji su primali kortikosteroide na početku studije

Kod onih pacijenata koji su imali odgovor u nedelji 8, 47% je imalo odgovor, 29% je bilo u remisiji, u 41% slučajeva je došlo do zaceljenja mukoze, dok je u nedelji 52 20% bilo u remisiji bez primene steroida  $\geq 90$  dana.

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

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

#### Stopa hospitalizacija

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

#### Kvalitet života

U studiji UC-II, lečenje adalimumabom dovelo je do poboljšanja rezultata u IBDQ skoru (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, upitnik o zapaljenjskoj bolesti creva).

#### Uveitis

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivani su kod odraslih pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim,

posteriornim i panuveitisom, isključujući pacijente sa izolovanim anteriornim uveitisom, u dva randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana ispitivanja (UV I i II). Pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je sledila doza od 40 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon početne doze. Bila je dozvoljena istovremena primena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

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

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

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

Pacijenti koji su završili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterijume za uključivanje u nekontrolisani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vreme trajanja bilo 78 nedelja. Pacijenti su smeli da nastave lečenje ispitivanim lekom nakon 78. nedelje do trenutka kada im je omogućen pristup adalimumabu.

#### Klinički odgovor

Rezultati iz oba ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspeha lečenja kod pacijenata lečenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (videti Tabelu 24). Oba ispitivanja su pokazala rano i održano dejstvo adalimumaba na stopu neuspeha lečenja u odnosu na placebo (videti Sliku 2).

**Tabela 24: Vreme do neuspeha lečenja u ispitivanjima UV I i UV II**

| Analiza<br>Lečenje                                                     | N   | Neuspeh<br>N (%) | Prosečno vreme<br>do neuspeha<br>(meseci) | HR <sup>a</sup> | CI 95%<br>za HR <sup>a</sup> | P-vrednost <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------|-----|------------------|-------------------------------------------|-----------------|------------------------------|-------------------------|
| <b>Vreme do neuspeha u nedelji 6 ili nakon nje u ispitivanju UV I</b>  |     |                  |                                           |                 |                              |                         |
| 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                 |
| <b>Vreme do neuspeha u nedelji 2 ili nakon nje u ispitivanju UV II</b> |     |                  |                                           |                 |                              |                         |
| Primarna analiza (ITT)                                                 |     |                  |                                           |                 |                              |                         |
| Placebo                                                                | 111 | 61 (55,0)        | 8,3                                       | --              | --                           | --                      |
| Adalimumab                                                             | 115 | 45 (39,1)        | NE <sup>c</sup>                           | 0,57            | 0,39; 0,84                   | 0,004                   |

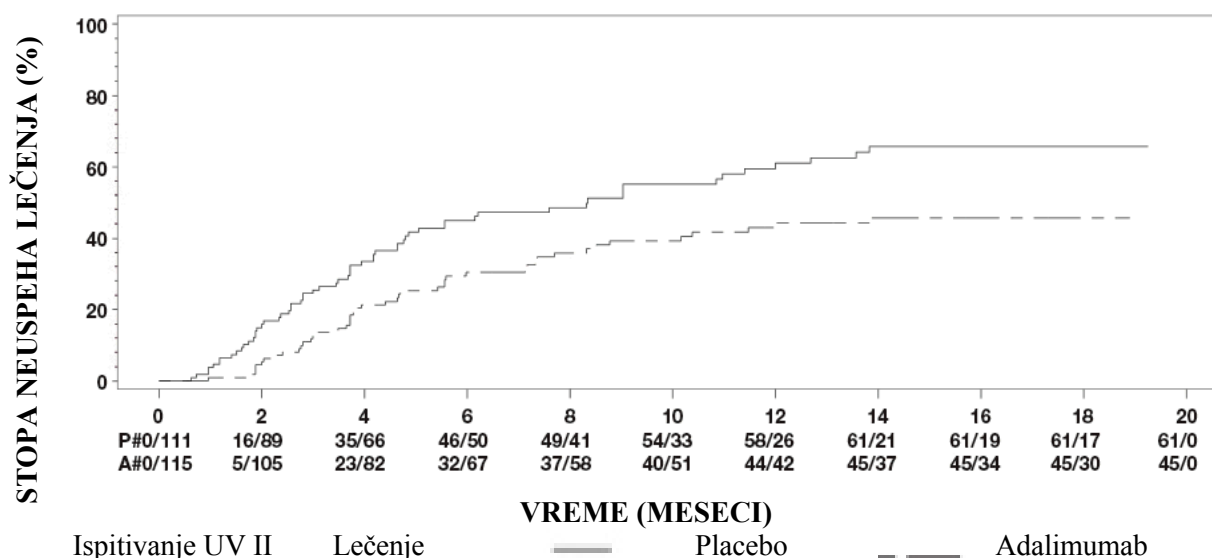
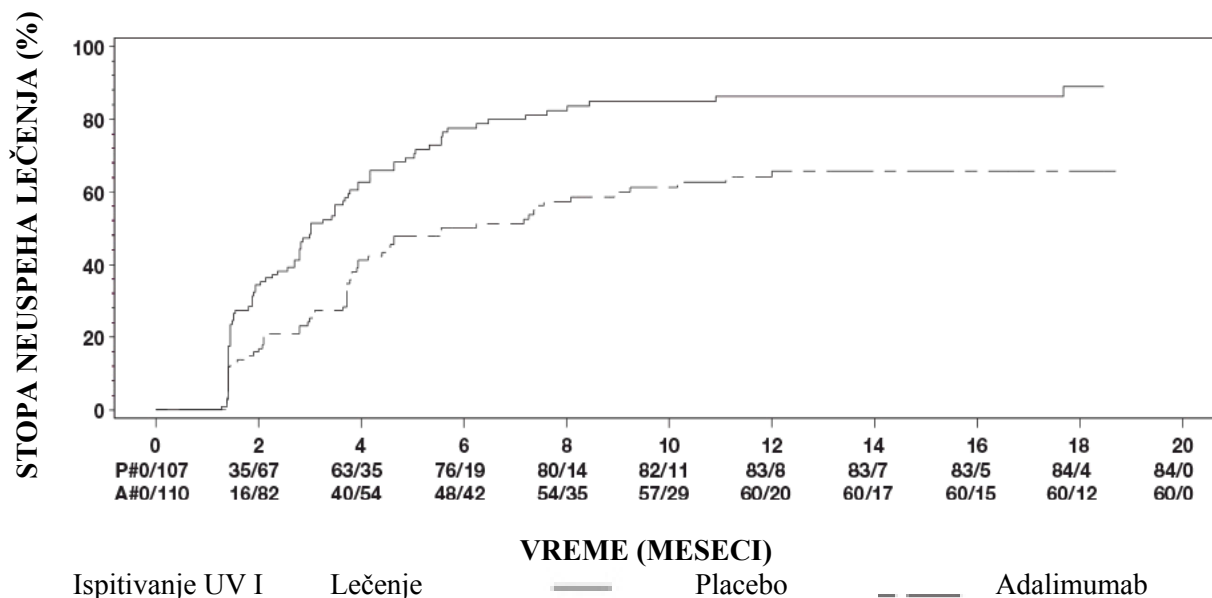
Napomena: Neuspeh lečenja u nedelji 6 ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u nedelji 2 ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspeh lečenja bili su cenzurisani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

<sup>a</sup> HR za adalimumab versus placebo iz regresije proporcionalnih hazarda, uz lečenje kao faktor.

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

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

**Slika 2: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vreme do neuspeha lečenja u nedelji 6 ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u nedelji 2 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 primećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba u odnosu na placebo za svaku komponentu neuspeha lečenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponente brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključenih u nekontrolisani dugoročni produžetak studija UV I i UV II, 60 ispitanika nije zadovoljavalo kriterijume (npr. zbog odstupanja ili zbog komplikacija kao posledica dijabetesne retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga su bili isključeni iz primarne analize efikasnosti. Od preostalih 364 pacijenata, 269 ocenjivih pacijenata (74%) učestvovalo je u otvorenom lečenju adalimumabom tokom 78 nedelja. Na osnovu pristupa zasnovanog na dobijenim podacima, kod 216 (80,3%) pacijenta bolest je bila u fazi mirovanja (bez aktivnih zapaljenskih lezija, stepen u odnosu na broj ćelija u prednjoj očnoj komori (engl. *Anterior chamber [AC] cell grade*)  $\leq 0,5+$ , stepen zamućenja staklastog tela (engl. *Vitreous haze [VH] grade*)  $\leq 0,5+$ ) uz istovremenu primenu steroida u dozi od  $\leq 7,5$  mg na dan, dok je kod njih 178 (66,2%) bolest bila u fazi mirovanja bez primene steroida. U nedelji 78 BCVA se ili poboljšao ili održao (pogoršanje za  $< 5$  slova) u 88,6% očiju. Podaci dobijeni nakon 78. nedelje uglavnom su bili

usklađeni sa ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon ovog vremena. Sveukupno, među pacijentima koji su se povukli iz daljeg toka ispitivanja, 18% se povuklo usled pojave neželjenih dejstava, i 8% usled nedovoljno dobrog odgovora na terapiju adalimumabom.

### Kvalitet života

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

### Imunogenost

Antitela na adalimumab mogu se razviti tokom lečenja adalimumabom.

Stvaranje antitela na adalimumab povezano je sa bržim klirensom i slabijim terapijskim dejstvom adalimumaba. Ne postoji očigledna povezanost između prisustva antitela na adalimumab i pojave neželjenih događaja.

### Pedijatrijska populacija

#### *Juvenilni idiopatski artritis (JIA)*

#### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u dve studije (pJIA I i II) kod dece sa aktivnim poliartikularnim ili juvenilnim idiopatskim artritismom poliartikularnog toka, koja su imala različite tipove manifestacija JIA (najčešće reumatoid-negativni ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

#### pJIA I

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko-slepom ispitivanju paralelnih grupa sa 171 detetom (uzrasta od 4-17 godina) sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom. U otvorenoj inicijalnoj fazi (engl. *open-label lead in*-OL LI), pacijenti su podeljeni u dve grupe, lečeni metotreksatom i nelečeni metotreksatom. Pacijenti koji su bili u grupi nelečenih metotreksatom su bili ili pacijenti koji nikada nisu primali metotreksat ili su prestali da primaju metotreksat najmanje 2 nedelje pre početka ispitivanja. Pacijenti su primali stabilne doze nesteroidnih antiinflamatornih lekova i/ili prednizona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dnevno ili maksimalno 10 mg/dnevno). U OL LI fazi svi pacijenti su tokom 16 nedelja primali 24 mg/m<sup>2</sup> do maksimalnih 40 mg adalimumaba svake druge nedelje. Raspodela pacijenata prema uzrasnim grupama kao i minimalna, srednja i maksimalna doza primljene u OL LI fazi su prikazani u Tabeli 25.

**Tabela 25: Raspodela pacijenata prema uzrasnim grupama i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja**

| Uzrasna grupa | Broj pacijenata na početku n (%) | Minimalna, srednja i maksimalna doza |
|---------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| 4-7 godina    | 31 (18,1)                        | 10, 20 i 25 mg                       |
| 8-12 godina   | 71 (41,5)                        | 20, 25 i 40 mg                       |
| 13-17 godina  | 69 (40,4)                        | 25, 40 i 40 mg                       |

Pacijenti sa pedijatrijskim ACR 30 odgovorom u nedelji 16 su randomizovani u dvostruko slepoj fazi i primali su ili 24 mg/m<sup>2</sup> do maksimalnih 40 mg adalimumaba ili placebo svake druge nedelje tokom dodatne 32 nedelje ili do ponovnog aktiviranja bolesti. Reaktivacija bolesti je definisana kao pogoršanje  $\geq 30\%$  od početnog stanja u  $\geq 3$  od 6 pedijatrijskih ACR glavnih kriterijuma,  $\geq 2$  aktivna zglobova, i poboljšanju  $> 30\%$  u

ne više od 1 od 6 kriterijuma. Nakon 32 nedelje ili usled reaktivacije bolesti, pacijenti su uključivani u otvorenu produženu fazu kliničkog ispitivanja.

**Tabela 26: Pedijatrijski ACR 30 odgovor u studiji sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom**

| Raspodela                                                                 | MTX                   |                            | Bez MTX           |                            |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|----------------------------|
| Faza                                                                      |                       |                            |                   |                            |
| Otvorena uvodna OL-LI – 16 nedelja                                        |                       |                            |                   |                            |
| Ped ACR 30 odgovor (n/N)                                                  | 94,1% (80/85)         |                            | 74,4% (64/86)     |                            |
|                                                                           | Rezultat efikasnosti  |                            |                   |                            |
| Dvostruko slepo – 32 nedelje                                              | Adalimumab/MTX (N=38) | Placebo/MTX (N=37)         | Adalimumab (N=30) | Placebo (N=28)             |
| Reaktivacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 nedelje <sup>a</sup> (n/N) | 36,8% (14/38)         | 64,9% (24/37) <sup>b</sup> | 43,3% (13/30)     | 71,4% (20/28) <sup>c</sup> |
| Prosečno vreme do reaktivaciie bolesti                                    | > 32 nedelje          | 20 nedelja                 | > 32 nedelje      | 14 nedelja                 |

<sup>a</sup> Ped ACR 30/50/70 odgovori u nedelji 48 su značajno veći nego kod pacijenata koji su primali placebo

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

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

Među pacijentima koji su u nedelji 16 odgovorili na terapiju (n=144), pedijatrijski ACR 30/50/70/90 odgovori su održavani i do 6 godina u OLE fazi kod pacijenata koji su primali adalimumab do kraja ispitivanja. Ukupno 19 slučajeva, od kojih je na početku terapije 11 bilo u uzrastu od 4 – 12 godina, a 8 u uzrastu od 13 – 17 godina, primali su terapiju 6 ili više godina.

Ukupni odgovori su bili uopšteno bolji i kod manjeg broja pacijenata su se javila antitela prilikom kombinovane terapije adalimumabom i metotreksatom u poređenju sa monoterapijom adalimumabom. Uzimajući ove rezultate u obzir, preporučuje se upotreba adalimumaba u kombinaciji sa metotreksatom i upotreba adalimumaba u monoterapiji kod pacijenata kod kojih se primena metotreksata ne preporučuje (videti odeljak 4.2).

## pJIA II

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u otvorenoj, multicentričnoj studiji sa 32 deteta (uzrasta od 2 - <4 godine ili uzrasta 4 godine i starije, telesne mase < 15 kg) sa umerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom. Pacijenti su primali adalimumab u dozi od 24 mg/m<sup>2</sup> do maksimalnih 20 mg svake druge nedelje kao pojedinačnu dozu, supkutanom injekcijom, najmanje 24 nedelje. Tokom studije, većina ispitanika je istovremeno primala metotreksat, a manji broj je primao kortikosteroide ili NSAIL.

Nakon nedelje 12 i nakon nedelje 24, Pedijatrijski ACR30 postignut je kod 93,5% i kod 90,0% ispitanika, što je utvrđeno na osnovu zabeleženih podataka. Odnos ispitanika sa Pedijatrijskim ACR50/70/90 nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje bio je: 90,3%/61,3%/38,7% i 83,3%/73,3%/36,7%. Kod ispitanika kod kojih je postignut odgovor (Pedijatrijski ACR 30) u nedelji 24 (27 od 30 ispitanika), Pedijatrijski ACR 30 je zadržan tokom 60 nedelja u OLE fazi, kod pacijenata koji su primali adalimumab tokom ovog perioda. Ukupno 20 pacijenata je primalo terapiju 60 nedelja ili duže.

## Artritis povezan sa entezitisom

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju, na 46 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 do 17 godina) sa umerenim oblikom artritisa povezanog sa entezitisom. Pacijenti su randomizovani tako da su primenjivali ili 24 mg/m<sup>2</sup> telesne površine do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba ili placebo svake druge nedelje, u dužini

trajanja studije od 12 nedelja. Dvostruko slepi period je praćen otvorenim periodom tokom kojeg su pacijenti primenjivali 24 mg/m<sup>2</sup> telesne površine do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba svake druge nedelje supkutanom injekcijom do dodatne 192 nedelje. Primarni parametar praćenja je procentualna promena broja zglobova zahvaćenih artritisom u nedelji 12 u odnosu na početnu vrednost (oteklih zglobova, ali ne usled deformiteta i zglobova koji su izgubili pokretljivost uz pojavu bola i/ili osetljivosti), što je postignuto smanjenjem srednje vrednosti broja zahvaćenih zglobova od -62,6% (medijana promene broja zahvaćenih zglobova u procentima -88,9%) kod pacijenata koji su primenjivali adalimumab u poređenju sa -11,6% (medijana promene broja zahvaćenih zglobova u procentima -50,0%) pacijenata iz placebo grupe. Poboljšanje prema broju aktivnih zglobova sa artritisom održano je u otvorenom periodu studije do nedelje 156 za 26 od 31 (84%) pacijenata u adalimumab grupi koji su ostali uključeni u studiju. Većina pacijenata pokazala je kliničko poboljšanje u sekundarnim parametrima praćenja, kao što su broj mesta zahvaćenih entezitisom, broj oteklih zglobova, broj osetljivih zglobova, Pedijatrijski ACR 50 odgovor i Pedijatrijski ACR 70 odgovor, ali ova poboljšanja nisu bila statistički značajna.

#### *Plak psorijaza kod dece*

Efikasnost adalimumaba ocenjivala se u randomizovanom, dvostruko slepom, kontrolisanom ispitivanju sprovedenom na 114 pedijatrijskih pacijenata starosti od 4 ili više godina sa teškom hroničnom plak psorijazom (koja se definisala kao PGA rezultat od  $\geq 4$  ili zahvaćenost površine tela  $> 20\%$  ili zahvaćenost površine tela  $> 10\%$  sa vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od  $\geq 20$  ili  $\geq 10$  uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) kod kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolisana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Pacijenti su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svake druge nedelje (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svake druge nedelje (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom nedeljno (do najviše 25 mg). U nedelji 16, pozitivan odgovor s obzirom na efikasnost (npr. PASI 75) postigao je veći broj pacijenata randomizovanih za lečenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomizovanih za primanje doze od 0,4 mg/kg svake druge nedelje ili za lečenje metotreksatom.

**Tabela 27: Rezultati efikasnosti kod dece sa plak psorijazom u nedelji 16**

|                                                          | MTX <sup>a</sup><br>N=37 | Adalimumab 0,8 mg/kg svake druge<br>nedelje N=38 |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|
| PASI 75 <sup>b</sup>                                     | 12 (32,4%)               | 22 (57,9%)                                       |
| PGA: bez bolesti/minimalno <sup>c</sup>                  | 15 (40,5%)               | 23 (60,5%)                                       |
| <sup>a</sup> MTX = metotreksat                           |                          |                                                  |
| <sup>b</sup> P=0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a |                          |                                                  |
| <sup>c</sup> 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”, lečenje je prekinuto tokom perioda do najviše 36 nedelja, pa se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stepena). Pacijenti su zatim ponovo započeli lečenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svake druge nedelje tokom dodatnih 16 nedelja, a stope odgovora primećene tokom ponovnog lečenja bile su slične onima prethodno zabeleženima tokom perioda dvostruko slepog lečenja: PASI 75 odgovor 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, PASI 75 odgovor i PGA rezultat “bez bolesti” ili “minimalno” održali su se tokom dodatne 52 nedelje, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

#### *Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa) kod adolescenata*

Nisu sprovedena klinička ispitivanja sa adalimumabom kod adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda. Efikasnost adalimumaba u lečenju adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda predviđa se na osnovu dokazane efikasnosti i povezanosti izloženosti i odgovora kod odraslih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, kao i na verovatnoći da su tok bolesti, patofiziologija i efekti leka u suštini slični kao kod odraslih osoba pri istim nivoima izloženosti. Bezbednost preporučene

doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda zasniva se na bezbednosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti*

Adalimumab je ispitivan u multicentričnoj, randomizovanoj, duplo-slepoj kliničkoj studiji, dizajniranoj za evaluaciju efikasnosti i bezbednosti indukciono terapije i terapije održavanja, u dozi koja zavisi od telesne mase (<40 kg ili  $\geq 40$  kg) kod 192 pedijatrijska pacijenta, uzrasta između (i uključujući) 6 i 17 godina, sa umerenim do teškim oblikom *Crohn-ove* bolesti, definisanim sa *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) skor >30. Ispitanici su prethodno morali imati neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju u lečenju *Crohn-ove* bolesti (uključujući kortikosteroide i/ili imunomodulator). Ispitanici su mogli biti i pacijenti koji su imali slabljenje odgovora na infliksimab ili ga nisu podnosili.

Svi ispitanici su primili otvorenu indukcionu terapiju u dozi u odnosu na svoju telesnu masu: pacijenti sa telesnom masom  $\geq 40$  kg primili su 160 mg u nedelji 0 i 80 mg nakon dve nedelje, a pacijenti sa telesnom masom < 40 kg primili su 80 mg u nedelji 0 i 40 mg nakon dve nedelje.

U nedelji 4 ispitanici su randomizovani 1:1 u odnosu na telesnu masu da bi nastavili da primaju nižu dozu ili standardnu dozu u terapiji održavanja, kao što je prikazano u Tabeli 28.

**Tabela 28: Terapija održavanja**

| Telesna masa pacijenta | Niska doza                | Standardna doza           |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| < 40 kg                | 10 mg svake druge nedelje | 20 mg svake druge nedelje |
| $\geq 40$ kg           | 20 mg svake druge nedelje | 40 mg svake druge nedelje |

#### Rezultati efikasnosti

Primarni parametar praćenja bio je klinička remisija u nedelji 26, definisana kao PCDAI skor  $\leq 10$ .

Klinička remisija i klinički odgovor (definisan kao redukcija PCDAI skora za najmanje 15 bodova od početne vrednosti) prikazani su u Tabeli 29. Step en prekida upotrebe kortikosteroida i imunomodulatora prikazan je u Tabeli 30.

**Tabela 29: Pedijatrijska CD studija PCDAI klinička remisija i odgovor**

|                                                              | Standardna doza:<br>40/20 mg svake druge nedelje<br>N=93 | Niska doza:<br>20/10 mg svake druge nedelje<br>N=95 | P* vrednost |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
| Nedelja 26                                                   |                                                          |                                                     |             |
| Klinička remisija                                            | 38,7%                                                    | 28,4%                                               | 0,075       |
| Klinički odgovor                                             | 59,1%                                                    | 48,4%                                               | 0,073       |
| Nedelja 52                                                   |                                                          |                                                     |             |
| Klinička remisija                                            | 33,3%                                                    | 23,2%                                               | 0,100       |
| Klinički odgovor                                             | 41,9%                                                    | 28,4%                                               | 0,038       |
| *p vrednost poređenja standardne doze u odnosu na nisku dozu |                                                          |                                                     |             |

**Tabela 30: Pedijatrijska CD studija Prekid upotrebe kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula**

|                                           | <b>Standardna doza:<br/>40/20 mg svake druge<br/>nedelje</b> | <b>Niska doza:<br/>20/10 mg svake druge<br/>nedelje</b> | <b>P<sup>1</sup> vrednost</b> |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Prekid kortikosteroida</b>             | <b>N=33</b>                                                  | <b>N=38</b>                                             |                               |
| Nedelja 26                                | 84,8%                                                        | 65,8%                                                   | 0,066                         |
| Nedelja 52                                | 69,7%                                                        | 60,5%                                                   | 0,420                         |
| <b>Prekid imunomodulatora<sup>2</sup></b> | <b>N=60</b>                                                  | <b>N=57</b>                                             |                               |
| Nedelja 52                                | 30,0%                                                        | 29,8%                                                   | 0,983                         |
| <b>Remisija fistula<sup>3</sup></b>       | <b>N=15</b>                                                  | <b>N=21</b>                                             |                               |
| Nedelja 26                                | 46,7%                                                        | 38,1%                                                   | 0,608                         |
| Nedelja 52                                | 40,0%                                                        | 23,8%                                                   | 0,303                         |

<sup>1</sup> p vrednost za standardnu dozu u odnosu na nisku dozu

<sup>2</sup> imunosupresivna terapija mogla je biti prekinuta samo u nedelji 26 ili nakon nedelje 26 ukoliko je kod ispitanika ispunjen kriterijum za klinički odgovor

<sup>3</sup> definisana kao zatvaranje svih fistula koje su bile drenirane na početku studije, tokom najmanje 2 uzastopne posete nakon početka lečenja

Statistički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa telesne mase i rasta, u odnosu na početne vrednosti, uočeno je u obe grupe ispitanika, u nedelji 26 i u nedelji 52.

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

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

#### *Ulcerozni kolitis kod dece*

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivane su u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju sprovedenom kod 93 pedijatrijska pacijenta uzrasta od 5 do 17 godina sa umerenim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3 boda, potvrđen centralno očitanim rezultatima endoskopije) koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju. Oko 16% pacijenata u ispitivanju nije imalo uspeha sa prethodnim lečenjem antagonistom TNF-a. Pacijentima koji su primali kortikosteroide pri uključivanju bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida nakon 4. nedelje.

U indukcijskom razdoblju ispitivanja 77 pacijenata bilo je randomizovano u razmeri 3:2 za primanje dvostruko slepog lečenja adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i placebo u 1. nedelji i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji. Obe grupe su primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. nedelji i u 6. nedelji. Nakon izmene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 pacijenata koji su se uključili u indukcijsko razdoblje primilo je otvoreno lečenje adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji pa 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji.

U 8. nedelji 62 pacijenta koja su pokazala klinički odgovor prema delomičnom Mayo rezultatu (engl. Partial Mayo Score, PMS; definisan kao smanjenje PMS-a  $\geq 2$  boda i  $\geq 30\%$  u odnosu na početne vrednosti) ravnomerno su randomizirana za primanje dvostruko slepog lečenja održavanja adalimumabom u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje ili doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje. Pre izmene i dopune plana ispitivanja 12 dodatnih pacijenata koji su pokazali klinički odgovor prema PMS-u randomizovano je za primanje placebo, ali nije uključeno u potvrdnu analizu efikasnosti.

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

Pacijenti koji su ispunili kriterijume za razbuktavanje bolesti u 12. nedelji ili kasnije, randomizovani su za primanje ponovne indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) ili doze od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) i nakon toga su nastavili primanje svoje doze prema režimu održavanja.

### Rezultati efikasnosti

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

Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. nedelji za pojedine dvostruko slepe indukcijske grupe pacijenata koje su primale adalimumab prikazane su u Tabeli 31.

**Tabela 31: Klinička remisija prema PMS-u u 8. nedelji**

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

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

<sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji pa 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji

<sup>c</sup> Ne uključujući otvorenu indukcijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji

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

Napomena 2: za pacijente čije su vrednosti nedostajale u 8. nedelji smatralo se da nisu ispunili meru ishoda

U 52. nedelji klinička remisija prema FMS-u kod pacijenata sa odgovorom u 8. nedelji, klinički odgovor prema FMS-u (definisano kao smanjenje rezultata Mayo  $\geq 3$  boda i  $\geq 30\%$  u odnosu na početne vrednosti) kod pacijenata sa odgovorom u 8. nedelji, zaceljenja mukoze prema FMS-u (definisano kao Mayo endoskopski podskor  $\leq 1$ ) kod pacijenata sa odgovorom u 8. nedelji, klinička remisija prema FMS-u kod pacijenata u remisiji u 8. nedelji i ideo ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u kod pacijenata sa odgovorom u 8. nedelji procenjeni su za pacijente koji su primali adalimumab u dvostruko slepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svake druge nedelje (0,6 mg/kg) i 40 mg svake nedelje (0,6 mg/kg) (Tabela 32).

**Tabela 32: Rezultati efikasnosti u 52. nedelji**

|                                                                              | Adalimumab <sup>a</sup><br>Maksimalno 40 mg svake druge<br>nedelje<br>N=31 | Adalimumab <sup>b</sup><br>Maksimalno 40 mg svake nedelje<br>N=31 |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Klinička remisija kod pacijenata<br>sa odgovorom prema PMS-u u 8.<br>nedelji | 9/31 (29,0%)                                                               | 14/31 (45,2%)                                                     |
| Klinički odgovor kod pacijenata<br>sa odgovorom prema PMS-u u 8.<br>nedelji  | 19/31 (61,3%)                                                              | 21/31 (67,7%)                                                     |
| Zaceljenja mukoze kod                                                        | 12/31 (38,7%)                                                              | 16/31 (51,6%)                                                     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |              |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|
| pacijenata sa odgovorom prema PMS-u u 8. nedelji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |               |
| Klinička remisija kod pacijenata u remisiji prema PMS-u u 8. nedelji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 9/21 (42,9%) | 10/22 (45,5%) |
| Remisija bez kortikosteroida kod pacijenata s odgovorom prema PMS-u u 8. nedelji <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4/13 (30,8%) | 5/16 (31,3%)  |
| <sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje<br><sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje<br><sup>c</sup> Kod pacijenata koji su na početku ispitivanja primali terapiju kortikosteroidima<br>Napomena: za pacijente čije su vrednosti nedostajale u 52. nedelji ili koji su randomizovani za ponovno indukcijsko lečenje ili lečenje održavanja smatralo se da nemaju odgovor za mere ishoda u 52. nedelji |              |               |

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

**Tabela 33: Rezultati istraživačkih mera ishoda prema PUCAI-u**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8. nedelja                                                                                     |                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Adalimumab <sup>a</sup><br>Maksimalno 160 mg u nultoj nedelji / placebo u 1. nedelji<br>N = 30 | Adalimumab <sup>b,c</sup><br>Maksimalno 160 mg u nultoj nedelji i 1. nedelji<br>N = 47 |
| Klinička remisija prema PUCAI-u                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 10/30 (33,3%)                                                                                  | 22/47 (46,8%)                                                                          |
| Klinički odgovor prema PUCAI-u                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 15/30 (50,0%)                                                                                  | 32/47 (68,1%)                                                                          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 52. nedelja                                                                                    |                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Adalimumab <sup>d</sup><br>Maksimalno 40 mg svake druge nedelje<br>N = 31                      | Adalimumab <sup>e</sup><br>Maksimalno 40 mg svake nedelje<br>N = 31                    |
| Klinička remisija prema PUCAI-u kod pacijenata sa odgovorom prema PMS-u u 8. nedelji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 14/31 (45,2%)                                                                                  | 18/31 (58,1%)                                                                          |
| Klinički odgovor prema PUCAI-u kod pacijenata sa odgovorom prema PMS-u u 8. nedelji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 18/31 (58,1%)                                                                                  | 16/31 (51,6%)                                                                          |
| <sup>a</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji, placebo u 1. nedelji pa 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji<br><sup>b</sup> Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji pa 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji<br><sup>c</sup> Ne uključujući otvorenu indukcijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultoj nedelji i 1. nedelji pa 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji<br><sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje<br><sup>e</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje<br>Napomena 1: obe indukcijske grupe su primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. nedelji i u 6. nedelji<br>Napomena 2: za pacijente čije su vrednosti nedostajale u 8. nedelji smatralo se da nisu ispunili mere ishoda<br>Napomena 3: za pacijente čije su vrednosti nedostajale u 52. nedelji ili koji su randomizovani za ponovno indukcijsko lečenje ili lečenje održavanja smatralo se da nemaju odgovor za mere ishoda u 52. nedelji. |                                                                                                |                                                                                        |

Među pacijentima koji su lečeni adalimumabom i koji su primili ponovno indukcijsko lečenje tokom perioda održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema FMS-u u 52. nedelji.

#### Kvaliteta života

U grupama pacijenata lečenih adalimumabom zabeležena su klinički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrednosti u rezultatima IMPACT III upitnika i u rezultatima upitnika o produktivnosti rada i smetnjama u radu (engl. Work Productivity and Activity Impairment, WPAI) koga su popunjavali negovatelji.

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrednosti primećeno je za grupe lečene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa telesne mase u odnosu na početne vrednosti zabeleženo je kod ispitanika koji su primali visoku dozu održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/kg) svake nedelje.

#### *Pedijatrijski uveitis*

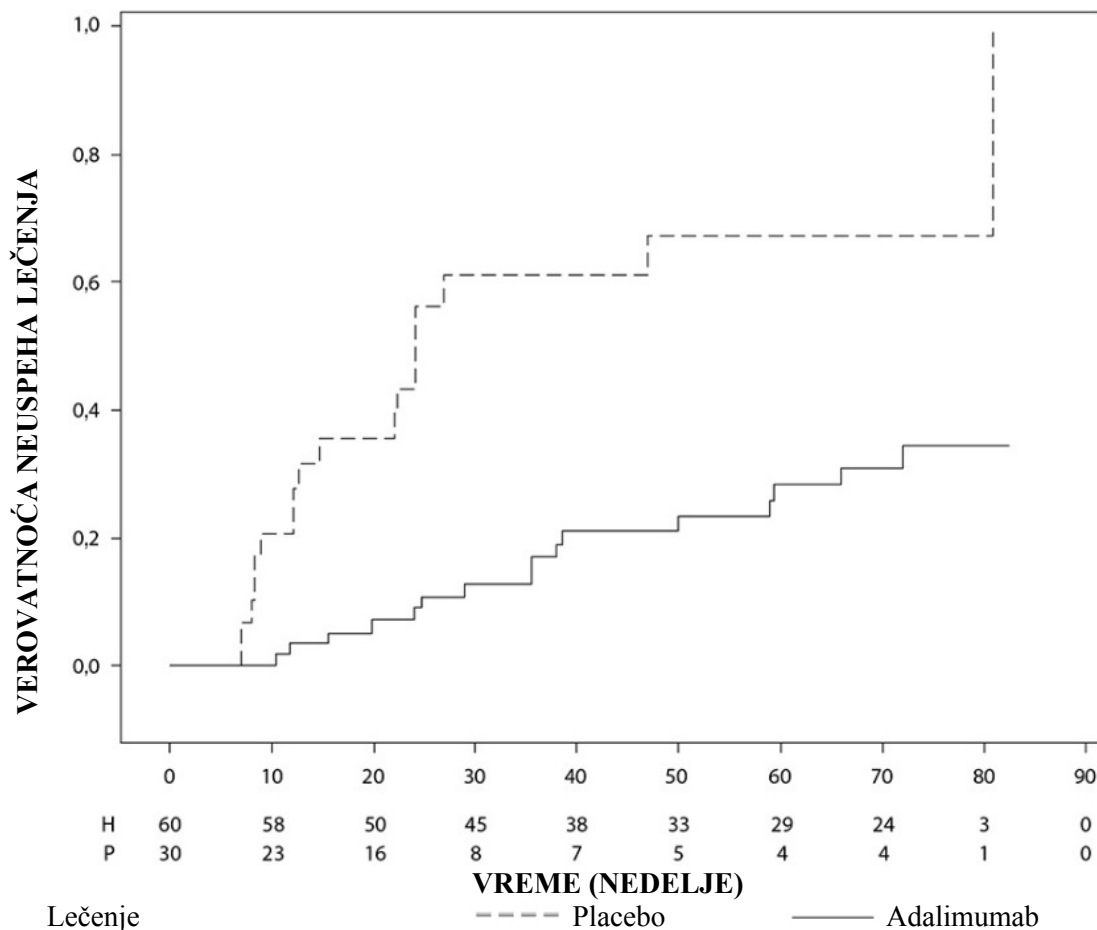
Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivane su u randomizovanom, dvostruko slepom, kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 90 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do <18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan sa JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 nedelja lečenja metotreksatom. Pacijenti su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ukoliko im je telesna masa bila manja od 30 kg), odnosno 40 mg adalimumaba (ukoliko im je telesna masa bila  $\geq$  30 kg) svake druge nedelje u kombinaciji sa metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarni parametar pracenja bio je “vreme do neuspeha lečenja”. Kriterijumi koji su određivali neuspeh lečenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja zapaljenja oka, delimično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih propratnih bolesti oka ili pogoršanje propratnih očnih bolesti, nedopuštena istovremena primena drugih lekova i prekid lečenja na duži period.

#### Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odložio vreme do neuspeha lečenja u odnosu na placebo (videti Sliku 3,  $P < 0,0001$  iz log-rang testa). Medijana vremena do neuspeha lečenja iznosila je 24,1 nedelju kod ispitanika koji su primali placebo, dok se kod ispitanika lečenih adalimumabom medijana vremena do neuspeha lečenja nije mogla proceniti, jer je do neuspeha lečenja došlo kod manje od polovine pomenutih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspeha lečenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje opseg hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) ( $HR = 0,25$  [95% CI: 0,12; 0,49]).

**Slika 3: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vreme do neuspeha lečenja u ispitivanju lečenja pedijatrijskog uveitisa**



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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija i distribucija

Nakon supkutane primene pojedinačne doze od 40 mg, resorpcija i raspodela adalimumaba je bila spora sa pikom serumske koncentracije dostignutim 5 dana nakon primene. Prosečna apsolutna bioraspodljivost adalimumaba je procenjena u tri studije nakon pojedinačne supkutane doze od 40 mg, i iznosila je 64%. Nakon pojedinačne intravenske doze u rasponu od 0,25 do 10 mg/kg koncentracije su bile dozno proporcionalne. Nakon doze od 0,5 mg/kg (~40 mg), raspon klirensa je iznosio od 11 do 15 mL/ sat, volumen distribucije ( $V_{ss}$ ) u opsegu od 5 do 6 litara i srednje poluvreme eliminacije u terminalnoj fazi iznosilo je približno dve nedelje. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tečnosti kod nekoliko pacijenata sa reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracije u serumu.

Nakon supkutane primene adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge nedelje kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom, srednja vrednost najniže koncentracije leka u stanju dinamičke ravnoteže je bila približno 5 mikrograma/mL (bez istovremene primene metotreksata) i 8 do 9 mikrograma/mL (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom srazmerno dozi nakon supkutane primene 20, 40 i 80 mg svake dve nedelje, odnosno svake nedelje.

Nakon primene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svake druge nedelje kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, uzrasta od 4-17 godina, srednja minimalna koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrednosti merene između nedelja 20 i 48) je bila 5,6 ±

5,6 mikrograma/mL (102% CV) za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i  $10,9 \pm 5,2$  mikrograma/mL (47,7% CV) pri istovremenoj primeni metotreksata.

Kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, uzrasta od 2- < 4 godine ili uzrasta 4 i više godina sa telesnom masom < 15 kg, nakon primene 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba srednja vrednost minimalne koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže je bila  $6,0 \pm 6,1$  mikrograma/mL (101% CV) za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i  $7,9 \pm 5,6$  mikrograma/mL (71,2% CV) pri istovremenoj primeni metotreksata.

Nakon primene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutanom injekcijom svake druge nedelje kod pacijenata sa artritisom povezanim sa entezitisom, uzrasta od 6 do 17 godina, srednja vrednost minimalne koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrednosti merene u nedelji 24) bila je  $8,8 \pm 6,6$  mikrograma/mL za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i  $11,8 \pm 4,3$  mikrograma/mL uz istovremenu primenu metotreksata.

Nakon supkutane primene adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge nedelje kod odraslih pacijenata sa aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS, srednja vrednost ( $\pm$  SD) najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u nedelji 68 iznosila je  $8,0 \pm 4,6$  mikrograma/mL.

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

Nakon supkutano primenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom plak psorijazom, srednja vrednost  $\pm$  SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno  $7,4 \pm 5,8$  mikrograma/mL (79% CV).

Nakon primene adalimumaba u dozi od 160 mg u nedelji 0 i 80 mg u nedelji 2 kod odraslih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u nedelji 2 i nedelji 4 iznosile su približno 7 do 8 mikrograma/mL. Kada se adalimumab primenjivao u dozi od 40 mg svake nedelje, srednja vrednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od nedelje 12 do nedelje 36 iznosila je približno 8 do 10 mikrograma/mL.

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

Tokom perioda indukcije kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću nakon početne doze adalimumaba od 80 mg u nedelji 0 i druge doze od 40 mg nakon dve nedelje postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba oko 5,5 mikrograma/mL, odnosno 12 mikrograma/mL ukoliko je prva doza bila 160 mg u nedelji 0, a druga 80 mg u nedelji 2. Kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge nedelje prosečna najniža koncentracija adalimumaba u serumu bila je oko 7 mikrograma/mL.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom *Crohn*-ove bolesti, indukciona doza u otvorenoj studiji bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nedelji 0 i nedelji 2, u zavisnosti od telesne mase (granična vrednost od 40 kg). Nakon 4 nedelje, pacijenti su randomizovani 1:1, da bi primali ili standardnu dozu održavanja (40/20 mg svake druge nedelje) ili nisku dozu (20/10 mg svake druge nedelje), na osnovu telesne mase, kao terapiju održavanja. Srednja vrednost ( $\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu nakon 4 nedelje bila je  $15,7 \pm 6,6$  mikrograma/mL kod ispitanika sa telesnom masom  $\geq 40$  kg (160/80 mg), i  $10,6 \pm 6,1$  mikrograma/mL kod ispitanika sa telesnom masom <40 kg (80/40 mg).

Kod ispitanika koji su ostali na svojoj randomizovanoj terapiji, srednje vrednosti ( $\pm$ SD) koncentracije adalimumaba u serumu u nedelji 52 bile su  $9,5 \pm 5,6$  mikrograma/mL u grupi koja je primala standardnu dozu, i  $3,5 \pm 2,2$  mikrograma/mL u grupi koja je primala nisku dozu. Prosečne koncentracije su održane kod pacijenata koji su nastavili da primaju adalimumab terapiju svake druge nedelje tokom 52 nedelje. Kod ispitanika kod kojih je doza povećana sa svake dve nedelje na svaku nedelju, srednje vrednosti ( $\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u nedelji 52 bila je  $15,3 \pm 11,4$  mikrograma/mL (40/20 mg nedeljno) i  $6,7 \pm 3,5$  mikrograma/mL (20/10 mg nedeljno).

Tokom perioda indukcije kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom nakon početne doze adalimumaba od 160 mg u nedelji 0 i druge doze od 80 mg nakon dve nedelje postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 mikrograma/mL. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge nedelje, srednja vrednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8 mikrograma/mL.

Nakon supkutane primene doze određene na osnovu telesne mase od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom, srednja vrednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je  $5,01 \pm 3,28$  mikrogram/mL u 52. nedelji. Za pacijente koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje, srednja vrednost ( $\pm$  SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je  $15,7 \pm 5,60$  mikrogram/mL u 52. nedelji.

Kod odraslih pacijenata sa uveitisom, inicijalna doza adalimumaba od 80 mg u nedelji 0 nakon čega sledi 40 mg svake druge nedelje, počevši od nedelje 1, dovela je do srednje vrednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 mikrograma/mL.

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

Populacionim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modelovanjem i simulacijom predviđena je uporediva izloženost adalimumabu i efikasnost kod pacijenata lečenih adalimumabom u dozi od 80 mg svake druge nedelje i onih koji su lečeni dozom od 40 mg svake nedelje (uključujući odrasle pacijente sa reumatoidnim artritisom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, ulceroznim kolitisom, *Crohn*-ovom bolešću ili psorijazom, pacijente sa adolescentnim gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda i pedijatrijske pacijente  $\geq 40$  kg sa *Crohn*-ovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

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

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

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

#### Eliminacija

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

#### Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Mononatrijum glutamat  
Sorbitol (E420)  
Metionin  
Plisorbat 80  
Hlorovodonična kiselina, razblažena (za podešavanje pH)  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.  
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Lek se može čuvati van frižidera, na temperaturi do 25°C najduže 8 nedelja, zaštićen od svetlosti.  
Ukoliko se tokom 8 nedelja ne upotrebi, napunjen injekcioni pen se mora uništiti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka**

#### Hulio, 40 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Unutrašnje pakovanje je napunjen injekcioni pen za jednokratnu upotrebu koji sadrži napunjen injekcioni špric koji je napravljen od cikloolefinske polimerne plastike sa čepom (hlorbutil guma) i iglom (nerđajući čelik) sa kapičom za iglu (butil/dien mešani polimer i polipropilen).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona pena (sa 2 alkoholna tufera) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

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

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD,

Bore Stankovića 2, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

#### Hulio, 40 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Broj dozvole za lek: 002004485 2025

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 28.07.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.01.2026.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2026.