

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

Idacio[®], 40 mg/0,8 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu
INN: adalimumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni pen sa pojedinačnom dozom od 0,8 mL sadrži 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko antitelo, dobijeno iz ćelija jajnika kineskog hrčka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.
Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

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

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

Lek Idacio se može primeniti kao monoterapija u slučajevima kada pacijenti ne podnose metotreksat ili kada se kontinuiranom primenom metotreksata ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor.

Dokazano je da adalimumab 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 Idacio je, u kombinaciji sa metotreksatom, indikovano za terapiju aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, kod pacijenata uzrasta od 2 godine i više, kod kojih odgovor na jedan ili više antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (ARMB), nije bio zadovoljavajući. Lek Idacio 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 monoterapije videti odeljak 5.1). Nije proučavana upotreba adalimumaba kod dece mlađe od 2 godine.

Artritis povezan sa entezitisom

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

Psorijazni artritis

Lek Idacio je indikovano za lečenje aktivnog i progresivnog psorijaznog artritisa odraslih osoba kod kojih prethodna terapija antireumatskim modifikujućim lekovima 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 Idacio je indikovano za terapiju umerene do teške hronične plak psorijaze kod odraslih pacijenata koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Plak psorijaza kod dece

Lek Idacio 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 lokalnu terapiju i fototerapije.

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa* - HS)

Lek Idacio 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 Idacio 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 Idacio 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 kontraindikacija za primenu pomenute terapije.

Ulcerozni kolitis

Lek Idacio 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 terapiju.

Uveitis

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

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

Tokom terapije lekom Idacio, ostalu prateću terapiju (npr. terapiju kortikosteroidima i/ili imunomodulatornim agensima) treba prilagoditi.

Doziranje

Reumatoidni artritis

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

Glukokortikoidi, salicilati, nesteroidni antiinflamatorni lekovi ili analgetici mogu se i dalje primenjivati za vreme lečenja lekom Idacio. Za informacije o istovremenoj primeni leka Idacio 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 Idacio 40 mg svake druge nedelje kao monoterapije dolazilo do slabljenja odgovora na lek Idacio, može biti korisno povećanje doze adalimumaba 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 razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u ovom vremenskom periodu. Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Prekid terapije

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

Prema dostupnim podacima, 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 Idacio za 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 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.

Psorijaza

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

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

Posle 16 nedelja pacijenti sa neadekvatnim odgovorom na lek Idacio 40 mg primenjen svake druge nedelje mogu imati korist ako im se poveća doza na 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje. Koristi i rizici kontinuirane nedeljne terapije lekom Idacio od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje treba da budu pažljivo razmotreni kod pacijenata sa neodgovarajućim terapijskim odgovorom nakon povećanja doze (videti odeljak 5.1). Ukoliko se postigne odgovarajući terapijski odgovor dozom od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje, naknadno se doziranje može redukovati na 40 mg svake druge nedelje.

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa - HS)

Preporučeni režim doziranja leka Idacio za odrasle pacijente sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (HS) 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 ili 80 mg svake druge nedelje (primenjeno u obliku injekcije od 40 mg u jednom danu). Za vreme lečenja lekom Idacio, može se nastaviti primena antibiotika ukoliko je to potrebno. Preporučuje se da tokom lečenja lekom Idacio pacijent svakodnevno primenjuje lokalni antiseptički rastvor za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

Produženje terapije duže od 12 nedelja treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne dođe do poboljšanja tokom ovog perioda.

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

Potrebno je periodično procenjivati odnos koristi i rizika kod kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti odeljak 5.1).

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Crohn-ova bolest

Preporučena indukciona doza leka Idacio kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Crohn-ove bolesti je 80 mg na početku lečenja, a zatim posle dve nedelje doza od 40 mg. U slučaju da postoji potreba za brzim terapijskim odgovorom, lečenje se može započeti dozom od 160 mg u nultoj nedelji (ova doza se može dati kao 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 treba dati dozu od 80 mg (u obliku dve injekcije od 40 mg u jednom danu), pri čemu treba imati u vidu veći rizik od pojave neželjenih dejstava tokom indukcionog lečenja.

Posle indukcionog lečenja, preporučena doza je 40 mg svake druge nedeljesupkutanom injekcijom. Ukoliko pacijent prestane da uzima lek Idacio, a znaci i simptomi bolesti se ponovo vrate, lek Idacio se može opet primeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primeni leka Idacio ako je prekid terapije trajao duže od 8 nedelja.

Tokom terapije održavanja, doza kortikosteroida se može smanjiti u skladu sa smernicama iz kliničke prakse.

Za neke pacijente kod kojih je tokom primene leka Idacio 40 mg svake druge nedelje dolazilo do slabljenja odgovora na lek Idacio, može biti korisno povećanje doze leka Idacio na 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje.

Kod nekih pacijenata koji ne reaguju na terapiju do 4. nedelje, terapijski odgovor se može postići produženjem terapije održavanja do 12. nedelje. Nastavak lečenja treba pažljivo razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u ovom vremenskom periodu.

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Ulcerozni kolitis

Preporučeni režim doziranja leka Idacio za odrasle pacijente sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg na početku lečenja (ova doza se može dati kao 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 doza od 80 mg (kao dve injekcije od 40 mg u jednom danu). Posle indukciono terapije, preporučena doza je 40 mg svake druge nedelje supkutano injekcijom.

Tokom terapije održavanja, doza kortikosteroida se može smanjiti u skladu sa smernicama iz kliničke prakse.

Za neke pacijente kod kojih je tokom primene leka Idacio 40 mg svake druge nedelje dolazilo do slabljenja odgovora na lek Idacio, može biti korisno povećanje doze leka Idacio 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 Idacio ne treba nastaviti.

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Uveitis

Preporučena doza leka Idacio kod odraslih pacijenata sa uveitisom je inicijalna doza od 80 mg, nakon koje sledi doza od 40 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon inicijalne doze. Iskustvo sa započinjanjem lečenja samo lekom Idacio je ograničeno. Lečenje lekom Idacio može se započeti u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatornim lekovima. Doza istovremeno primenjenih kortikosteroida može se postepeno smanjivati u skladu sa kliničkom praksom, počevši dve nedelje nakon započinjanja lečenja lekom Idacio.

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

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećena funkcija jetre i/ili bubrega

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

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

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

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

Tabela 1. Doza leka Idacio 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

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 periodu.

Nema relevantne primene adalimumaba kod pacijenata mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji. Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Artritis povezan sa entezitisom

Preporučena doza leka Idacio za lečenje artritisa povezanog sa entezitisom kod pacijenata uzrasta od 6 godine i starijih određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 2). Lek Idacio se primenjuje svake druge nedelje supkutanom injekcijom.

Tabela 2. Doza leka Idacio 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

Nije proučavana upotreba adalimumaba kod pacijenata mlađih od 6 godina sa artritisom povezanim sa entezitisom.

Lek Idacio može biti dostupan u drugim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Plak psorijaza kod dece

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

Tabela 3. Doza leka Idacio kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom

Telesna masa pacijenta	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Inicijalna doza od 20 mg, praćena dozom od 20 mg svake druge nedelje s početkom od nedelju dana nakon inicijalne doze
≥ 30 kg	Inicijalna doza od 40 mg, praćena dozom od 40 mg svake druge nedelje s početkom od nedelju dana nakon inicijalne doze

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

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

Bezbednost adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom procenjivana je tokom srednjeg razdoblja od 13 meseci.

Nema relevantne primene adalimumaba kod pacijenata mlađih od 4 godine u ovoj indikaciji.

Lek Idacio može biti dostupan u drugim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

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

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

Preporučena doza leka Idacio je 80 mg u nultoj nedelji, nakon čega se primenjuje doza od 40 mg svake druge nedelje, počevši od prve nedelje, supkutanom injekcijom.

Kod adolescenata sa neadekvatnim odgovorom na lek Idacio 40 mg primenjen svake druge nedelje može se razmotriti povećanje doze na 80 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje.

Za vreme lečenja lekom Idacio, može se nastaviti primena antibiotika ukoliko je to potrebno. Preporučuje se da tokom lečenja lekom Idacio pacijent svakodnevno primenjuje lokalni antiseptički rastvor za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

Produženje terapije duže od 12 nedelja treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne dođe do poboljšanja tokom ovog perioda.

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

Potrebno je periodično procenjivati odnos koristi i rizika kod kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti podatke o upotrebi kod odraslih pacijenata u odeljku 5.1).

Nema relevantne primene adalimumaba kod pacijenata mlađih od 12 godina u ovoj indikaciji.

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti

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

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

Telesna masa pacijenta	Indukciona doza	Doza održavanja počevši od 4. nedelje
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg u nultoj nedelji i 20 mg u drugoj nedelji <p>Sledeće doze se mogu koristiti u slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom, uz svest da je rizik od pojave neželjenih dejstava veći u slučaju primene više indukcione doze:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg u nultoj nedelji i 40 mg u drugoj nedelji	20 mg svake druge nedelje
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg u nultoj nedelji i 40 mg u drugoj nedelji <p>Sledeće doze se mogu koristiti u slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom, uz svest da je rizik od pojave neželjenih dejstava veći u slučaju primene više indukcione doze:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg u nultoj nedelji i 80 mg u drugoj nedelji	40 mg svake druge nedelje

Pacijenti kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor mogu da imaju koristi od povećanja doze:

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

Nastavak lečenja treba pažljivo razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju do 12. nedelje.

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

Lek Idacio može biti dostupan u drugim farmaceutskim oblicima u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba.

Pedijatrijski uveitis

Preporučena doza leka Idacio za lečenje uveitisa kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 godine i starijih određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 5). Lek Idacio se primenjuje supkutanom injekcijom..

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

Tabela 5. Doza leka Idacio kod pedijatrijskih pacijenata obolelih od uveitisa

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

Kada se uvodi lečenje lekom Idacio, može se primeniti početna doza od 40 mg za pacijente sa telesnom masom < 30 kg ili 80 mg za pacijente sa telesnom masom ≥ 30 kg nedelju dana pre početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primeni početne doze adalimumaba kod dece mlađe od 6 godina (videti odeljak 5.2).

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

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

Pedijatrijski ulcerozni kolitis

Bezbednost i efikasnost primene adalimumaba kod dece uzrasta od 4 – 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primene adalimumaba kod dece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozirajući spondilitis

Primena adalimumaba kod pedijatrijske populacije, u indikacijama ankilozirajući spondilitis i psorijazni artritis nije relevantna.

Način primene

Lek Idacio se primenjuje supkutanom injekcijom. Detaljne instrukcije za primenu leka nalaze se u Uputstvu za lek.

Lek Idacio je dostupan u drugim jačinama i farmaceutskim oblicima.

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 i broj serije primenjenog leka treba jasno zabeležiti.

Infekcije

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

Lečenje lekom Idacio 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 Idacio (videti *Ostale oportunističke infekcije*).

Potrebno je pažljivo pratiti i kompletno dijagnostički evaluirati stanje pacijenata koji razviju novu infekciju tokom lečenja lekom Idacio. Ukoliko kod pacijenta dođe do razvoja nove teške infekcije ili sepse, potrebno je prekinuti primenu leka Idacio 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 Idacio 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 lek Idacio 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, septički artritis i septikemiju. 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. Prijavljene slučajevi obuhvataju slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne, odnosno diseminovane tuberkuloze.

Pre započinjanja lečenja lekom Idacio 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 sa upozorenjima 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 imunološki kompromitovani.

Ukoliko se postavi dijagnoza aktivne tuberkuloze, terapija lekom Idacio 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 Idacio, u skladu sa lokalnim preporukama.

Primenu antituberkulozne profilaktičke terapije treba takođe razmotriti pre početka primene leka Idacio kod pacijenata koji imaju nekoliko faktora rizika ili imaju značajne faktore rizika za tuberkulozu, bez obzira na 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 ili ne.

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 Idacio jave znaci ili simptomi koji ukazuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistentan kašalj, naglo mršavljenje/gubitak telesne mase, subfebrilna temperatura, mlitavost).

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 groznica, 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 Idacio 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 Idacio 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 Idacio moraju biti brižljivo 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 Idacio i započeti efikasnu antivirusnu terapiju uz odgovarajuću suportivnu terapiju.

Neurološke pojave

Antagonisti TNF-a, uključujući i adalimumab, u retkim slučajevima udruženi su sa pojavom novih ili sa pogoršanjem 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 koji prepisuju lek sa oprezom razmatraju primenu leka Idacio kod pacijenata sa već postojećim ili skoro nastalim demijelinizirajućim oboljenjem centralnog ili perifernog nervnog sistema; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid lečenja lekom Idacio. Poznato je da postoji povezanost između intermedijalnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema. Kod pacijenata sa neinfektivnim intermedijalnim uveitisom treba uraditi neurološku procenu pre započinjanja lečenja lekom Idacio 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 supkutanoj primeni adalimumaba bile su retke. Alergijske reakcije blažeg oblika udružene sa upotrebom adalimumaba su bile povremene učestalosti tokom kliničkih istraživanja. Zabeležene su teške alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, nakon primene adalimumaba. Ukoliko dođe do pojave anafilaktičke reakcije ili neke druge teške alergijske reakcije, potrebno je odmah zaustaviti primenu leka Idacio i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

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

Maligne i limfoproliferativne bolesti

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. Međutim, učestalost maligniteta je bila retka. Tokom postmarketinškog praćenja, prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su lečeni TNF-antagonistima. Postoji povećan rizik za nastanak limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji dugo boluju od visoko aktivne, inflamatorne bolesti što dodatno komplikuje procenu rizika. Sa trenutnim saznanjima ne možemo 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. Neki 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 u cilju lečenja inflamatorne 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 Idacio (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. Zbog toga treba preduzeti dodatne mere opreza kada se razmatra lečenje ovakvih pacijenata lekom Idacio (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 Idacio. 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. Svi pacijenti su bili teški pušači. Stoga je potreban 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.

Iz postojećih podataka 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 biopsiju, 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 Idacio 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 Idacio treba razmotriti kod onih pacijenata kod kojih se utvrde značajne hematološke abnormalnosti.

Vakcinacije

U studiji na 226 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom sličan odgovor antitela na 23-valentnu pneumokoknu vakcinu i trovalentnu vakcinu protiv influence zabeležen je 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. primena BCG vakcine) 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 Idacio kod pacijenata sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II). Lek Idacio je kontraindikovano kod umerene do teške srčane insuficijencije (videti odeljak 4.3). Lečenje lekom Idacio se mora prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvijaju novi ili pogoršavaju simptomi kongestivne srčane insuficijencije.

Autoimunski procesi

Za vreme primene leka Idacio mogu se razviti autoimunska tela. Uticaj dugotrajnog lečenja adalimumabom na razvoj autoimunskih bolesti nije poznat. Ako pacijent nakon primene leka Idacio razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i pozitivan je na antitela usmerena protiv dvolančane DNK, terapija lekom Idacio 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 antagonista TNF-a, etanercepta, primećene teške infekcije, a da nije bilo dodatne kliničke koristi u poređenju sa monoterapijom etanerceptom. Usled prirode neželjenih dejstava primećenih pri kombinovanoj terapiji etanerceptom i anakinrom, 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 Idacio, 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 strikture.

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 prethodno naveden odeljak „Vakcinacije“.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po 0,8 mL doze, odnosno suštinski ne sadrži natrijum.

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 Idacio i anakinre se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 „Istovremena primena bioloških ARMB ili TNF-antagonista“).

Kombinacija leka Idacio i abatacepta se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 „Istovremena primena bioloških ARMB ili TNF-antagonista“).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama koje se nalaze u reproduktivnom periodu se strogo savetuje da razmotre korišćenje odgovarajuće kontraceptivne zaštite da bi izbegle trudnoću i da nastave sa primenom zaštite još najmanje pet meseci nakon poslednje terapije lekom Idacio.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci na velikom broju (približno 2100) trudnoća izloženih adalimumabu koje su rezultirale rođenjem živog deteta sa poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih u tokom prvog trimestra, nisu pokazali povećanu stopu pojave malformacija kod novorođenčadi.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena sa reumatoidnim artritisom ili Crohn-ovom bolešću koje su se lečile adalimumabom najmanje tokom prvog trimestra i 120 žena sa reumatoidnim artritisom 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 artritisom 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 α , adalimumab primenjen tokom trudnoće mogao bi uticati na normalan imunski odgovor novorođenčeta. Adalimumab treba davati tokom trudnoće 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. Primena živih vakcina (npr. primena BCG vakcine) kod dece koja su bila izložena adalimumabu *in utero* nije preporučena 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 biorasploživost. Ne očekuju se efekti na dojenje novorođenčad/odojčad. Zbog toga se lek Idacio može primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Preklinički podaci o uticaju adalimumaba na fertilitet nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Idacio može blago uticati na sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Vrtoglavica i smetnje u vidu se mogu javiti tokom primene leka Idacio (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 obolele 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 (kao što su 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 leka Idacio.

Takođe su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimunske reakcije. Ove reakcije obuhvataju retke izveštaje o pancitopeniji, aplastičnoj anemiji, demijelinizirajućim oboljenjima centralnog ili 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 pacijenata.

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 6 u nastavku: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake kategorije učestalosti, neželjena dejstva su prikazana 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 6
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), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekih tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, oralne infekcije (uključujući <i>herpes simplex</i> , oralni herpes i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog trakta (uključujući vulvovaginalne mikotične infekcije), infekcije urinarnog trakta (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
	Povremeno	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekcije izazvane <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)*	Često	kancer kože izuzimajući melanom (uključujući karcinom bazalnih ćelija i karcinom skvamoznih ćelija), benigne neoplazme
	Povremeno	limfom**, tumori solidnih organa (uključujući kancer dojke, neoplazme pluća i štitaste žlezde), melanom**
	Retko	Leukemija ¹⁾
	Nepoznato	hepatosplenični T-ćelijski limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih ćelija (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Poremećaji krvi i limfnog sistema*	Veoma često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	Često	leukocitoza, trombocitopenija
	Povremeno	idiopatska trombocitopenijska purpura
	Retko	pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema*	Često	preosetljivost, alergije (uključujući sezonsku alergiju)
	Povremeno	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
	Retko	anafilaksa ¹⁾
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 događaji ¹⁾ , tremor, neuropatija
	Retko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaj (npr. optički neuritis, <i>Gullian-Barre-ov</i> sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	Često	poremećaj vida, konjunktivitis, blefaritis, otok oka
	Povremeno	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	Često	vertigo
	Povremeno	gubitak sluha, tinitus

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Kardiološki poremećaji*	Često	tahikardija
	Povremeno	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivna srčana insuficijencija
	Retko	srčani zastoje
Vaskularni poremećaji	Često	hipertenzija, crvenilo, hematomi
	Povremeno	aortna aneurizma, vaskularna arterijalna okluzija, tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*	Često	astma, dispneja, kašalj
	Povremeno	plućna embolija ¹⁾ , intersticijalna boleš pluća, hronična opstruktivna boleš pluća, pneumonitis, pleuralni izliv ¹⁾
	Retko	plućna fibroza ¹⁾
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	abdominalni bol, mučnina i povraćanje
	Često	GI hemoragija, dispepsija, gastroezofagealni refluks, sicca sindrom
	Povremeno	pankreatitis, disfagija, edem lica
	Retko	intestinalna perforacija ¹⁾

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Hepatobilijarni poremećaji*	Veoma često	povećani enzimi jetre
	Povremeno	holecistitis i holelitijaza, hepatička steatoza, povećan bilirubin u krvi
	Retko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimunski hepatitis ¹⁾
	Nepoznato	insuficijencija jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	Često	pogoršanje i nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantar-pustularnu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, povećano stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), lomljenje noktiju, hiperhidroza, alopecija ¹⁾ , pruritus
	Povremeno	noćno znojenje, ožiljci
	Retko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnson-ov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kožni vaskulitis ¹⁾ , reakcije na koži u obliku lišaja ¹⁾
	Nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	mišićno-skeletni bol
	Često	spazmi mišića (uključujući povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi)
	Povremeno	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
	Retko	sindrom sličan lupus-u ¹⁾
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	oslabljena funkcija bubrega, 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, edem, pireksija ¹⁾
	Povremeno	inflamacija
Ispitivanja*	Često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme), pozitivan test na autoantitela (uključujući antitela na dvolančanu DNK), povećanje koncentracije laktat dehidrogenaze u krvi
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

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 primanja 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.

Incidenca 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, kokcidioidomikoza, 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 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 artritismom, ankilozirajućim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiografskog dokaza AS, psorijaznim artritismom, 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 lečena 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 nemelanomski kancer 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 1,3 na 1000 pacijent-godina terapije.

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

Kod pacijenata lečenih adalimumabom je u postmarketinškom praćenju retko prijavljivan hepatosplenični T-ćelijski limfom (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 24. nedelji pokazali su pozitivan titar. Dva pacijenta od 3441 lečenih adalimumabom u svim studijama sa reumatoidnim artritismom i psorijaznim artritismom 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 artritismom i psorijaznim artritismom, 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 na pacijentima sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, uzrasta od 4 do 17 godina, i artritismom povezanim sa entezitismom, 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 na pacijentima sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom 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 javilo se kod 0,9% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 0,9% pacijenata koji su primali placebo.

U studijama treće faze kod pedijatrijskih pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću, u kojima su procenjivani efikasnost i bezbednost dva režima doziranja adalimumaba prilagođeni 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 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 pedijatrijskih pacijenata sa plak psorijazom, nije primećeno povećanje vrednosti ALT-a $\geq 3 \times$ ULN.

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u nultoj nedelji i 80 mg u drugoj nedelji, a zatim 40 mg svake nedelje, počevši od četvrte nedelje) kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, 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 nultoj nedelji, nakon kojih slede doze od 40 mg svake druge nedelje, počevši od prve nedelje) kod 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 zabeleženo je kod 2,4% pacijenata lečenih adalimumabom i 2,4% pacijenata iz kontrolne grupe. 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 kao što je hepatitis, uključujući autoimunski hepatitis, kod pacijenata koji su primali adalimumab.

Istovremena primena sa azatioprinom ili 6-merkaptopurinom

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

Prijavlivanje neželjenih reakcija

Prijavlivanje 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
e-mail: 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- α).

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 IC50 od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamsko dejstvo

Nakon lečenja adalimumabom brz pad u vrednostima reaktanata akutne faze zapaljenja (C-reaktivni protein (CRP), brzine sedimentacije eritrocita (ESR) i serumskih citokina (IL-6) je primećen kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom 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 poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, *Crohn*-ovom bolešću, ulceroznim kolitismom 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 α . 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 je procenjena u pet randomizovanih, dvostuko slepih i dobro kontrolisanih studija. Neki pacijenti su lečeni i do 120 meseci.

U RA studiji I ispitivan je 271 pacijent sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, uzrasta ≥ 18 godina, koji nisu odgovorili na terapiju barem 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 10 do 25 mg, svake nedelje. Doze adalimumaba od 20, 40 i 80 mg ili placebo su davane svake druge nedelje tokom 24 nedelje.

RA studija II je ispitivala 544 pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, uzrasta ≥ 18 godina, koji nisu odgovorili na terapiju barem jednim antireumatskim lekom koji modifikuje tok bolesti. Doze od 20 ili 40 mg adalimumaba su date supkutanim injekcijama svake druge nedelje sa placebom 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 artritismom, uzrasta ≥ 18 godina, koji su imali nedovoljan odgovor na metotreksat u dozama od 12,5 do 25 mg ili je postojala netolerancija na 10 mg metotreksata svake nedelje. U studiji su bile tri grupe. Prva je primala placebo injekcije svake nedelje tokom 52 nedelje. Druga 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 uključeno je u otvorenu, produženu fazu u kojoj su 40 mg adalimumaba/MTX primali svake druge nedelje u trajanju do 10 godina.

RA studija IV je primarno procenila bezbednost kod 636 pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, uzrasta ≥ 18 godina. Pacijentima je bilo dozvoljeno da budu ili na antireumatskoj terapiji koja modifikuje tok bolesti, koju primaju prvi put ili da ostanu na prethodnoj antireumatskoj terapiji, pod uslovom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ova terapija uključuje metotreksat, leflunomid, hidroksihlorohin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Pacijenti su bili randomizirani na 40 mg adalimumaba ili placebo 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 artritismom (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 metotrexatom 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 primenjivao 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 bio je procenat pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor u 24. ili 26. nedelji. Primarni parametar praćenja efikasnosti u RA studiji V je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 50 odgovor u 52. nedelji. RA studija III i V su imale dodatni primarni cilj u 52. nedelji u zaustavljanju progresije bolesti (kao što je primećeno na rentgenskim snimcima). RA studija III je takođe imala primarni cilj 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 7.

Tabela 7
ACR odgovor u placebo-kontrolisanim studijama (procenat pacijenata)

Odgovor	RA studija I ^{a**}		RA studija II ^{a**}		RA studija III ^{a**}	
	Placebo/ n=60	MTX ^c Adalimumab ^b / n=63	Placebo n=110	Adalimumab ^b / n=113	Placebo/ MTX ^c n=200	Adalimumab ^b / MTX ^c 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%

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

^b 40 mg adalimumaba primenjeno svake druge nedelje

^c MTX = metotreksat

**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) je bio poboljšan za 24 ili 26 nedelja u poređenju sa placebom. U RA studiji III ova poboljšanja su se zadržala tokom 52 nedelje.

U otvorenoj RA III studiji tokom produženog praćenja stanja pacijenata, 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 odgovor 20; 72 (63,2%) pacijenta imalo je ACR odgovor 50 i 41 (36%) pacijent imao je ACR odgovor 70. 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%) pacijenta imalo je ACR odgovor 20; 56 (69,1%) pacijenata imalo je ACR odgovor 50 i 43 (53,1%) pacijenta imalo je ACR odgovor 70.

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 sa adalimumabom i metotreksatom dovela je do bržeg i značajno većeg ACR odgovora u 52. nedelji, nego monoterapija metotreksatom i monoterapija adalimumabom, i odgovor se održavao do 104. nedelje (videti Tabelu 8).

Tabela 8
ACR odgovor u studiji RA V (procenat pacijenata)

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

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

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

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

U otvorenom produžetku studije RA 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 dve nedelje, njih 170 je nastavilo lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom 10 godina. Među njima, 154 pacijenta (90,6%) je imalo odgovor ACR 20, 127 pacijenata (74,7%) je imalo odgovor ACR 50, a 102 pacijenta (60,0%) je imalo odgovor ACR 70.

Nakon 52. nedelje, 42,9% pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju adalimumab/metotreksat 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. Kombinovana terapija adalimumab/metotreksat je bila klinički i statistički superiornija u odnosu na metotreksat ($p < 0,001$) i adalimumab monoterapiju ($p < 0,001$) u postizanju bolesti niske aktivnosti kod pacijenata sa nedavno dijagnostikovanim umerenim do teškim reumatoidnim artritismom. Ovaj odgovor je u obe grupe pacijenata koje su primale monoterapiju bio sličan ($p = 0,447$).

Od 342 ispitanika, prvobitno randomizovanih za monoterapiju adalimumabom ili za lečenje kombinacijom adalimumaba 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 (TSS) i njegovim komponentama, skor erozija i skor suženja zglobnog prostora. Pacijenti koji su primali kombinovanu terapiju adalimumab/metotreksat pokazali su značajno manju radiografsku progresiju nego pacijenti koji su primali samo metotreksat tokom 6 i 12 meseci (videti Tabelu 9).

Podaci iz otvorene produžene 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 od 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 od 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 9
Srednje radiografske promene tokom 12 meseci u RA studiji III

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

^a metotreksat

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

^c Zasnovano na analizi poretka

^d Suženje zglobnog prostora

U RA studiji V, strukturna oštećenja zgloba su procenjena radiografski i izražena kao promena u modifikovanom ukupnom Sharp skor (videti Tabelu 10).

Tabela 10.
Srednje radiografske promene nakon 52 nedelje u RA studiji V

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

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

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

^c p-vrednost je iz uporednog poređenja monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

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

U otvorenom produžetku studije RA V, srednja vrednost promene ukupnog zbira bodova prema modifikovanom ukupnom Sharp skor od početka ispitivanja do 10. godine 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 (HAQ) u četiri originalna, adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja, koja su imala prethodno određeni primarni parametar praćenja efikasnosti u 52. nedelji RA studije III. Sve doze/režimi doziranja adalimumaba u sve četiri studije pokazuju statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti iz HAQ od početka do 6. meseca u poređenju sa placebo, a i u RA studiji III je isto primećeno u 52. nedelji. Rezultati Kratke Ankete Zdravlja (SF 36) za sve doze/režime doziranja adalimumaba u sve četiri studije podržavaju ovaj nalaz, sa statistički značajnim skorovima rezimea fizičkih komponenti (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 (FACIT) primećeno je u sve tri studije u kojima je i procenjivano (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 520 nedelja (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 104. nedelje. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak studije, poboljšanja fizičke funkcije su se održala tokom 10 godina lečenja.

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 JIA. U otvorenoj inicijalnoj fazi (OL LI), pacijenti su podeljeni u dve grupe: pacijenti lečeni metotreksatom i pacijenti 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/m² do maksimalnih 40 mg adalimumaba svake druge nedelje. Raspodela pacijenata prema starosnim grupama kao i minimalna, srednja i maksimalna doza primljene u OL LI fazi su prikazani u Tabeli 11.

Tabela 11.

Raspodela pacijenata prema starosnim grupama i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja

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

Pacijenti sa pedijatrijskim ACR 30 odgovorom u 16. nedelji su randomizovani u dvostruko slepoj fazi (DB) i primali su ili 24 mg/m² 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 ≥ 3 od 6 pedijatrijskih ACR glavnih kriterijuma, ≥ 2 aktivna zglobova, i poboljšanju $\geq 30\%$ 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 12.
Pedijatrijski ACR 30 odgovor u studiji sa JIA

Raspodela	MTX		Bez MTX	
Faza				
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 ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Prosečno vreme do reaktivacije bolesti	> 32 nedelje	20 nedelja	> 32 nedelje	14 nedelja

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

^bp = 0,015

^cp = 0,031

Među pacijentima koji su u 16. nedelji 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 i 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 leka Idacio 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 su procenjivane u otvorenoj, multicentričnoj studiji sa 32 deteta (uzrasta od 2 do manje od 4 godine ili uzrasta 4 i iznad 4 godine, telesne mase < 15 kg) sa umerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Pacijenti su primali adalimumab u dozi od 24 mg/m² telesne površine (BSA) do maksimalnih 20 mg svake druge nedelje kao pojedinačnu dozu, supkutanom injekcijom, tokom najmanje 24 nedelje. Tokom studije, većina ispitanika je istovremeno primala metotreksat, a manji broj je primao kortikosteroide ili NSAIL.

Nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje, PedACR30 odgovor postignut je kod 93,5% i kod 90,0% ispitanika, što je utvrđeno na osnovu zabeleženih podataka. Odnos ispitanika sa PedACR50/70/90 nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje bio je respektivno: 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, dvostuko-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 primali ili 24 mg/m² telesne površine (BSA) adalimumaba do maksimuma od 40 mg ili placebo svake druge nedelje, tokom 12 nedelja. Dvostruko slepi period je praćen otvorenim (OL) periodom tokom kojeg su pacijenti primali 24 mg/m² telesne površine do maksimuma od 40 mg svake druge nedelje supkutano injekcijom do dodatne 192 nedelje. Primarni parametar praćenja je procentualna promena broja zglobova zahvaćenih artritisom od početka do 12. nedelje (oteklih zglobova, ali ne usled deformiteta i zglobova koji su izgubili pokretljivost zajedno sa ili bez gubitka osetljivosti), što je postignuto smanjenjem srednje vrednosti broja zahvaćenih zglobova -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 do 156. nedelje studije 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 efikasnosti, kao što su broj mesta zahvaćenih entezitisom, broj osetljivih zglobova (TJC), broj oteklih zglobova (SJC), pedijatrijski ACR 50 odgovor i pedijatrijski ACR 70 odgovor, ali ova poboljšanja nisu bila statistički značajna.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozirajući spondilitis (AS)

Delovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge nedelje je ispitivano u dve randomizirane, 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. Sedamdeset i devet (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 12. ili 16. ili 20. nedelji, 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 placebom. Značajan odgovor je prvo zapažen u drugoj nedelji i zadržao se do kraja 24. nedelje (Tabela 13).

Tabela 13
Efikasnost u placebo-kontrolisanoj AS studiji – Studija I Smanjenje znakova i simptoma

Odgovor	Placebo N=107	Adalimumab N=208
ASAS ^a 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 ^b 50		
Nedelja 2	4%	20%***
Nedelja 12	16%	45%***
Nedelja 24	15%	42%***

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

^a procena u ankilozirajućem spondilitisu

^b Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa

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 (ASQoL).

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS

Efikasnost i bezbednost adalimumaba je procenjena u dve randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije na pacijentima sa neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Studija nr-axSpA I je ispitivala pacijente sa aktivnim nr-axSpA. Studija nr-axSpA II bila je studija prekida lečenja na pacijentima sa aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tokom otvorenog lečenja adalimumabom.

Studija nr-axSpA I

Delovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge nedelje ispitivano je u jednoj randomiziranoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji u trajanju od 12 nedelja, kod 185 pacijenata sa aktivnim nr-axSpA I (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 ≥ 1 NSAIL ili kod kojih je upotreba NSAIL kontraindikovana.

Trideset tri (18%) pacijenta primalo je prateću terapiju antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti, a 146 (79%) pacijenata je primalo prateću terapiju NSAIL. Posle perioda maskiranja sledio je period otvorenog ispitivanja u kome su pacijenti primali adalimumab 40 mg svake druge nedelje supkutano u sledećih 144 nedelja. Rezultati izmereni u 12 nedelji pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa kod pacijenata koji su primali adalimumab, u odnosu na pacijente koji su primali placebo (Tabela 14).

Tabela 14
Rezultati efikasnosti u placebo kontrolisanom ispitivanju nr-axSpA I

Dvostruko slepo Odgovor u 12. nedelji	Placebo N=94	Adalimumab N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**

ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS parcijalna remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{cde}	-0,3	-1 0***
ASDAS inaktivna bolest	4%	24%***
hs-CRP ^{dig}	-0,3	-4 7***
SPARCC ^h MRI sakroilijačni zglobovi ^{di}	-0,6	-3 2**
SPARCC MRI kičme ^{dj}	-0,2	-1,8**

^a *Assessments in Spondyloarthritis International Society* – Međunarodno društvo za ocenu spondiloartritisa

^b *BASDAI Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* - Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa

^c *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* – Rezultati za aktivnost ankilozirajućeg spondilitisa

^d srednja promena od početne vrednosti

^e n=91 placebo i n=87 adalimumab

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

^g n=73 placebo i n=70 adalimumab.

^h *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – Kanadski konzorcijum za istraživanje spondiloartritisa

ⁱ n=84 placebo i adalimumab

^j 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 156. nedelje.

Inhibicija inflamacije

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

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 pokazalo statistički značajno poboljšanje HAQ-S skora i SF-36, skora fizičke komponente (PCS), u periodu od početka studije do 12. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje fizičke funkcije u kvalitetu života je zadržano i tokom otvorenog produžetka studije do 156. nedelje.

Studija nr-axSpA II

673 pacijenata sa aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrednost aktivnosti bolesti [Engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI)] je bila 7,0) koji su imali neadekvatan odgovor na > 2 NSAIL, ili intoleranciju na NSAIL ili kod kojih je upotreba NSAIL kontraindikovana uključeno je u otvoreni period studije nr-axSpA II tokom kojeg su primali adalimumab 40 mg svake druge nedelje u trajanju od 28 nedelja.

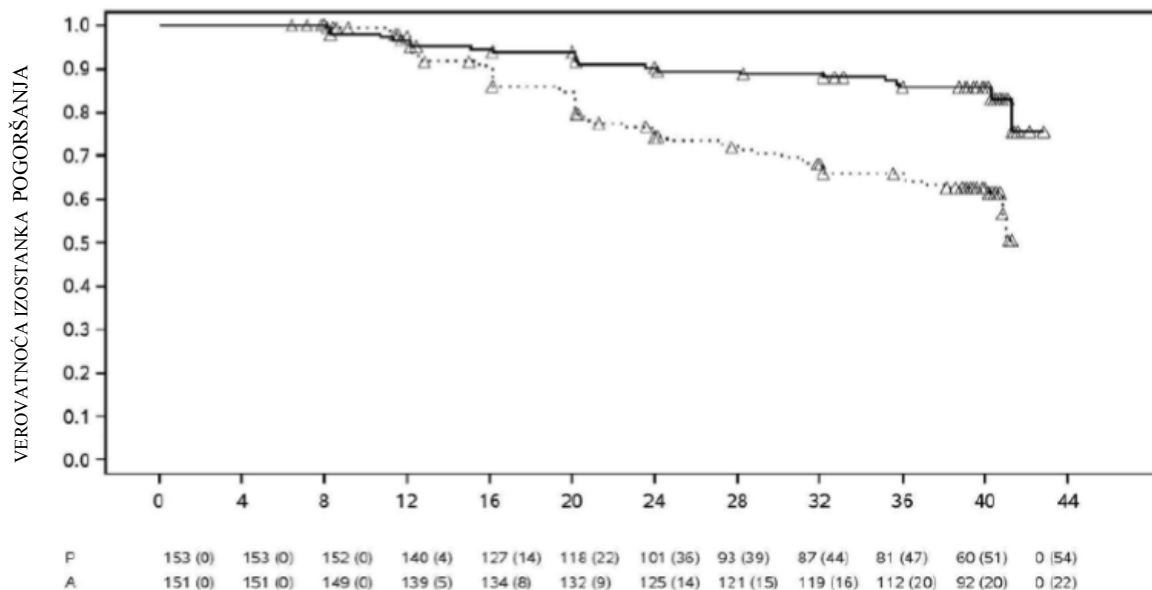
Kod ovih pacijenata takođe je postojao objektivni dokaz inflamacije sakroilijačnih zglobova ili kičme određen putem MRI ili povišenih vrednosti hs-CRP. Pacijenti koji su postigli održavanu remisiju u trajanju od najmanje 12 nedelja (N=305) (ASDAS $< 1,3$ u nedeljama 16, 20, 24, i 28) tokom otvorenog perioda su randomizovani za nastavak lečenja adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje (N=152) ili

placebom (N=153) tokom dodatnih 40 nedelja u dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom periodu (ukupno trajanje studije je 68 nedelja).

Ispitanicima koji su doživeli pogoršanje tokom dvostruko-slepeg perioda dozvoljena je terapija spasa adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje u trajanju od najmanje 12 nedelja.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bio je broj pacijenata bez pogoršanja do 68. nedelje ispitivanja. Pogoršanje je definisano kao ASDAS > 2,1 prilikom dve uzastopne posete sa razmakom od četiri nedelje. Veći broj pacijenata na adalimumabu nije doživeo pogoršanje tokom dvostruko-slepeg perioda, u odnosu na pacijente koji su primali placebo (70,4% vs. 47,1%, $p < 0,001$) (Slika 1).

Slika 1: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vreme do pogoršanja



**Studija nr-axSpA II
VREME (NEDELJA)**

Terapija Placebo _____ Adalimumab ΔCenzurisano

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

Od 68 pacijenata koji su doživeli pogoršanje u grupi koja je određena za ukidanje lečenja, 65 je završilo 12 nedelja terapije spasa adalimumabom, od čega je njih 37 (56,9%) ponovo postiglo remisiju (ASDAS < 1,3) nakon 12 nedelja od ponovnog započinjanja otvorenog lečenja.

Do 68. nedelje, pacijenti koji su primali kontinuiranu terapiju lekom Idacio pokazali su statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u odnosu na pacijente kojima je određen prekid lečenja tokom dvostruko-slepeg perioda studije (Tabela 15).

Tabela 15.
Rezultati efikasnosti u placebo kontrolisanom periodu ispitivanja nr-axSpA II

Dvostruko slepo Odgovor u nedelji 68	Placebo N=153	Adalimumab N=152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{ab} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a parcijalna remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c inaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Parcijalno pogoršanje ^d	64,1%	40,8%***

^a Procena Međunarodnog društva za procenu spondiloartritisa (engl. *SpondyloArthritis international Society*)

^b Početak je definisan kao otvoreni početak studije kada pacijenti imaju aktivno oboljenje.

^c Rezultati za aktivnost ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Parcijalno pogoršanje definisano je kao ASDAS > 1,3 ali < 2,1 tokom 2 uzastopne posete.

***, ** statistički značajan pri $p < 0,001$, odnosno $< 0,01$, respektivno, za sva poređenja između adalimumaba i placeba.

Psorijazni artritis

Adalimumab 40 mg svake druge nedelje je ispitivan kod pacijenata sa umereno teškim do teškim aktivnim psorijaznim artritismom u dve placebo kontrolisane studije, PsA studije I i II. PsA studija I tokom 24 nedelje tretira 313 odraslih pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na nesteroidnu antiinflamatornu terapiju, a od njih je približno 50% uzimalo metotreksat. PsA studija II tokom 12 nedelja tretira 100 pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na ARMB terapiju. Po završetku obe studije, 383 pacijenta je uključeno u otvoreni produžetak studije u kome je 40 mg adalimumaba primenjavano svake druge nedelje.

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

Tabela 16.
ACR odgovor u placebo-kontrolisanoj studiji psorijaznog artritisa (procenat pacijenata)

Odgovor	PsA studija I		PsA studija II	
	Placebo N=162	Adalimumab N=151	Placebo N=49	Adalimumab 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 otvorenom produžetku studije do 136 nedelja.

Radiografske promene su praćene u studijama sa psorijaznim artritisom. Radiografija šake, ručnog zgloba i stopala rađena je na početku i posle 24 nedelje tokom dvostruko-slepog perioda kada su pacijenti bili na adalimumabu ili placebo i posle 48 nedelja, kada su svi pacijenti u okviru otvorenog perioda primali adalimumab. Korišćen je modifikovan ukupni Sharp skor (mTSS), koji je uključio distalne interfalangealne 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 (srednja vrednost \pm SD): $0,8 \pm 2,5$ u placebo grupi (nedelja 24) u poređenju sa $0,0 \pm 1,9$ ($p < 0,001$) u adalimumab grupi (nedelja 48).

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 upitnicima u 24. nedelji. Poboljšana fizička funkcija nastavljena je i tokom otvorenog ekstenzivnog perioda studije do kraja 136. nedelje.

Psorijaza

Bezbednost i efikasnost adalimumaba 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 (PASI) ≥ 12 ili ≥ 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 je takođe ispitivana kod odraslih pacijenata sa srednjim do teškim oblicima hronične plak psorijaze sa udruženom psorijazom na šakama i/ili stopalima, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomizovanoj, dvosturko 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 početno stanje), ušli su u period B tokom koga su, u okviru otvorenog perioda 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 u odnosu na metotreksat 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 inicijalnu dozu adalimumaba 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 početni PASI skor je bio 19,7, a početni 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 fazi 2 i fazi 3 studija psorijaze 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 efikasnosti bio je procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor posle 16 nedelja u odnosu na početak terapije (videti Tabele 17 i 18).

Tabela 17.
Studija psorijaze I (REVEAL) - rezultati efikasnosti nakon 16 nedelja

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

^a Procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor, izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b p<0,001, adalimumab vs. Placebo

Tabela 18
Studija psorijaze II (CHAMPION) - rezultati efikasnosti nakon 16 nedelja

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

^a p<0,001 adalimumab vs. placebo

^b p<0,001 adalimumab vs. metotreksat

^c p<0,01 adalimumab vs. placebo

^d p<0,05 adalimumab vs. metotreksat

U studiji psorijaze I, 28% pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor i bili re-randomizovani na placebo u nedelji 33 u poređenju sa 5% u grupi koja je nastavila terapiju adalimumabom (p<0,001) imalo je gubitak adekvatnog odgovora (PASI skor posle nedelje 33 i tokom ili pre nedelje 52: < PASI 50 odgovor u odnosu na početno 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 nastavak 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 16. i 33. nedelji primalo je kontinuiranu terapiju adalimumabom tokom 52 nedelje u studiji psorijaze I, i nastavilo je da prima adalimumab u otvorenom produžetku studije. 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 otvorenom produžetku studije. 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 PGA odgovor „bez bolesti” ili „minimalno” 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 12. nedelji kod 26,4% (92/349) pacijenata i u 24. nedelji kod 37,8% (132/349) pacijenata.

U ispitivanju psorijaze 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 16. nedelji, 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 psorijaze 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 (mNAPSI), opštu procenu psorijaze noktiju na rukama od strane lekara (PGA-F) i indeks težine psorijaze noktiju (NAPSI) (videti Tabelu 19). 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 19.
Studija psorijaze IV - rezultati efikasnosti u 16, 26. i 52. nedelji

Parametar praćenja efikasnosti	Nedelja 16 placebo-kontrolisana		Nedelja 26 placebo-kontrolisana		Nedelja 52 otvorena
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N=109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N=109	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N=80
\geq mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0

PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stepena (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Promena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab naspram placebo

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

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 ≥ 4 ili zahvaćenost površine tela $> 20\%$ ili zahvaćenost površine tela $> 10\%$ sa vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 10 uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) kod kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolisana lokalnom 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 20. Rezultati efikasnosti kod dece sa plak psorijazom u 16. nedelji

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

^a MTX = metotreksat

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

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

Kod pacijenata koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“, 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 ponovno 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 koje su prethodno zabeležene 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)

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivala se u randomizovanim, dvostruko slepim, placebo kontrolisanim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (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) procenjivalo je 307 pacijenata tokom 2 perioda lečenja. Tokom perioda A pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji, a zatim u dozi od 40 mg svake nedelje, počevši od 4. nedelje pa sve do 11. nedelje. 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 12. do 35. nedelje). 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 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji, a zatim u dozi od 40 mg svake nedelje, počevši od 4. nedelje pa sve do 11. nedelje. 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 ponovno 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 12. do 35. nedelje). 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 da učestvuju 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 lokalni antiseptički rastvor.

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 ocenjivao 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 12. nedelji HiSCR je postigao značajno veći udeo pacijenata lečenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. nedelji je značajno veći udeo pacijenata u ispitivanju HS-II doživeo klinički značajno smanjenje kožnog bola uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (videti Tabelu 21). Kod pacijenata lečenih adalimumabom rizik od pogoršanja bolesti značajno se smanjio tokom prvih 12 nedelja lečenja.

Tabela 21. Rezultati efikasnosti nakon 12 nedelja, ispitivanja HS I i II

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

* $P < 0,05$, *** $P < 0,001$, adalimumab vs. placebo

^a Među svim randomizovanim pacijentima.

^b Među pacijentima sa procenjenim početnim kožnim bolom uzrokovanim gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema numeričkoj skali od 0 – 10; 0 = bez kožnog bola, 10 = veoma 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, doživeo je pogoršanje apscesa (23,0% u odnosu na 11,4%) i drenirajućih fistula (30,0% u odnosu na 13,9%).

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. nedelje u odnosu na placebo zabeležena su za kvalitet života vezan uz zdravlje specifičan za kožne bolesti, koji se određivao indeksom kvaliteta života kod dermatoloških bolesti (DLQI; ispitivanja HS-I i HS-II), opšte zadovoljstvo pacijenata farmakološkim lečenjem, koje se određivalo upitnikom za procenu zadovoljstva farmakološkim lečenjem (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 12. nedelji ostvarili barem delimičan odgovor na lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje, stopa HiSCR-a zabeležena u 36. nedelji 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 22).

Tabela 22. Udeo pacijenata^a koji su postigli HiSCR^b u nedelji 24 i 36 nakon preraspodele lečenja u nedelji 12, do kada su primali adalimumab svake nedelje

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

^a Pacijenti koji su ostvarili barem delimičan odgovor na lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje nakon 12 nedelja

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

Među pacijentima koji su u 12. nedelji ostvarili makar delimičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svake nedelje, stopa HiSCR-a u 48. nedelji iznosila je 68,3%, a u 96. nedelji 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 u 12. nedelji 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 vrednosti slične onima pre prekida lečenja (56,0%).

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa) kod adolescenata

Nisu sprovedena klinička ispitivanja adalimumaba kod adolescenata 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).

Crohn-ova bolest

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

Indukcija kliničke remisije (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 antagonista TNF-a randomizovano je u četiri terapijske grupe:

- a) placebo u 0. i 2. nedelji;
- b) adalimumab 160 mg u 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji;
- c) adalimumab 80 mg u 0. nedelji i 40 mg u 2. nedelji;
- d) adalimumab 40 mg u 0. nedelji i 20 mg u 2. nedelji.

U CD studiji II, 325 pacijenata kod kojih je odgovor prestao ili koji su intolerantni na infliksimab randomizovano je u dve grupe: jedna koja je primala 160 mg adalimumaba u 0. nedelji i 80 mg adalimumaba u 2. nedelji, i druga grupa koja je primala placebo u 0. i 2. nedelji. Ispitanici 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 CD studiji III, 854 pacijenata je primilo 80 mg adalimumaba 0. nedelje u toku otvorenog perioda, a 40 mg u 2. nedelji. U četvrtoj nedelji pacijenti su randomizirovani u grupe koje su primale 40 mg adalimumaba svake druge nedelje, 40 mg adalimumaba svake nedelje ili placebo tokom 56 nedelja. Pacijenti sa kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI \geq 70) u 4. nedelji stratifikovani su i analizirani odvojeno od pacijenata bez kliničkog odgovora u 4. nedelji. 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 23.

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

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

Sve vrednosti p odnose se na poređenje adalimumaba i placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

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

U CD studiji III, u 4. nedelji 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 24.

Klinička remisija se održala bez obzira na prethodno lečenje antagonistima TNF-a. Hospitalizacije i hiruška intervencija povezane sa bolešću bile su statistički značajno smanjene prilikom terapije adalimumabom u poređenju sa placebom u 56. nedelji.

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

	Placebo	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje	Adalimumab 40 mg 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 >= 90 dana ^a	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 >= 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* p < 0,001 adalimumab vs. placebo uporedno poređenje

** p < 0,02 adalimumab vs. placebo uporedno poređenje

^a od onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među pacijentima koji u 4. nedelji nisu imali klinički odgovor, 43% pacijenata imalo je klinički odgovor do 12. nedelje u odnosu na 30% u grupi pacijenata koji su uzimali placebo. Ovi rezultati ukazuju na to da neki pacijenti koji nisu odgovorili na terapiju do 4. nedelje, imaju koristi ukoliko se terapija nastavi do 12 nedelja. Produženje terapije duže od 12 nedelja ne daje 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 pacijenata.

Kvalitet života

U CD studiji I i CD studiji II u 4. nedelji kod pacijenata koji su uzimali adalimumab 80/40 mg i 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o zapaljenjskoj bolesti creva (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.

Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti

Adalimumab je ispitivan u multicentričnoj, randomiziranoj, dvostruko-slepoj kliničkoj studiji, dizajniranoj za evaluaciju efikasnosti i bezbednosti indukcione 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 indeksom 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 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji, a pacijenti sa telesnom masom < 40 kg primili su 80 mg u 0. nedelji i 40 mg u 2. nedelji.

Nakon 4 nedelje 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 25.

Tabela 25.
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 efikasnosti studije 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 26. Stepem prekida upotrebe kortikosteroida i imunomodulatora prikazan je u tabeli 26.

Tabela 26
Pedijatrijska CD studija
PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza: 40/20 mg svake druge nedelje N=93	Niska doza: 20/10 mg svake druge nedelje N=95	p* vrednost
Nedelja 26			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
<i>Klinički odgovor</i>	59,1%	48,4%	0,073
52. nedelja			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
<i>Klinički odgovor</i>	41,9%	28,4%	0,038

* p vrednost poređenja standardne doze u odnosu na nisku dozu

Tabela 27
Pedijatrijska CD studija
Prekid upotrebe kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza: 40/20 mg svake druge nedelje	Niska doza: 20/10 mg svake druge nedelje	p vrednost¹
Prekid kortikosteroida	N= 33	N=38	
Nedelja 26	84,8%	65,8%	0,066
52. nedelja	69,7%	60,5%	0,420
Prekid imunomodulatora²	N=60	N=57	
52. nedelja	30,0%	29,8%	0,983
Remisija fistula³	N=15	N=21	
Nedelja 26	46,7%	38,1%	0,608
52. nedelja	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrednost poređenja standardne doze u odnosu na nisku dozu

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

³ definisana kao zatvaranje svih fistula koje su bile drenirane na početku studije, tokom najmanje 2 uzastopne 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 nastavilo je otvoreni dugotrajn proizvodetak 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

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 do 3).

U studiji UC-I, 390 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonista TNF-a randomizovano je u 3 terapijske grupe:

- placebo u 0. i 2. nedelji
- adalimumab 160 mg u 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji;
- adalimumab 80 mg u 0. nedelji i 40 mg u 2. nedelji.

Nakon nedelje 2, pacijenti iz obe grupe koji su primali adalimumab, nastavili su da primaju dozu od 40 mg adalimumaba svake druge 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 0. nedelji, 80 mg u 2. nedelji, a zatim 40 mg svake druge nedelje, dok je 246 pacijenata primalo placebo. Klinički rezultati mereni su kao indukcija remisije 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% naspram 9%, $p=0,031$) i u studiji UC-II (17% naspram 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 28.

Tabela 28.
Odgovor, remisija i zaceljenje mukoze u studiji UC-II (procenat pacijenata)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje
52. nedelja	N=246	N=248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Zaceljenje mukoze	15%	25%*
Remisija bez upotrebe steroida ≥ 90 dana ^a	6% (N=140)	13%* (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 ≤ 2 bez subskora > 1 ;

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

* $p < 0,05$ za poređenje adalimumab naspram placebo

** $p < 0,001$ za poređenje adalimumab naspram placebo

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

Kod približno 40% pacijenata u studiji UC-II, prethodna terapija anti-TNF sa 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 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 otvorenu, dugoročnu, produženu studiju 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 skor (Engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, upitnik o zapaljenjskoj bolesti creva).

Uveitis

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivani su kod odraslih pacijenata sa neinfektivnim intermedijalnim, 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 15. nedelje.

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 19. nedelje.

Primarni parametar praćenja efikasnosti u oba ispitivanja bilo 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 prednoj očnoj komori (AC), stepenu zamućenja staklastog tela (VH) i najboljoj korigovanoj oštrini vida (BCVA).

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 29). Oba ispitivanja su pokazala rano i održano dejstvo adalimumaba na stopu neuspeha lečenja u odnosu na placebo (videti Sliku 2).

Tabela 29.
Vreme do neuspeha lečenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza lečenja	N	Neuspeh N (%)	Srednje vreme do neuspeha (meseći)	HR ^a	CI 95% za HR ^a	p vrednost ^b
Vreme do neuspeha u 6. nedelji ili nakon nje u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Vreme do neuspeha u 2. nedelji ili nakon nje u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

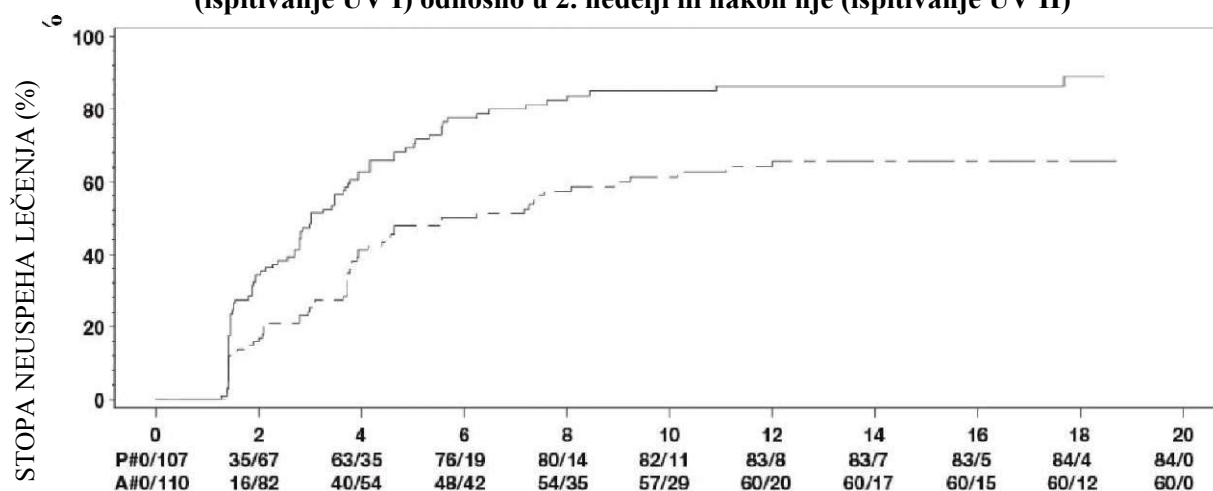
Napomena: Neuspeh lečenja u 6. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u 2. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspeh lečenja bili su cenzurisani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placebo iz regresije proporcionalnih hazarda, uz lečenje kao faktor.

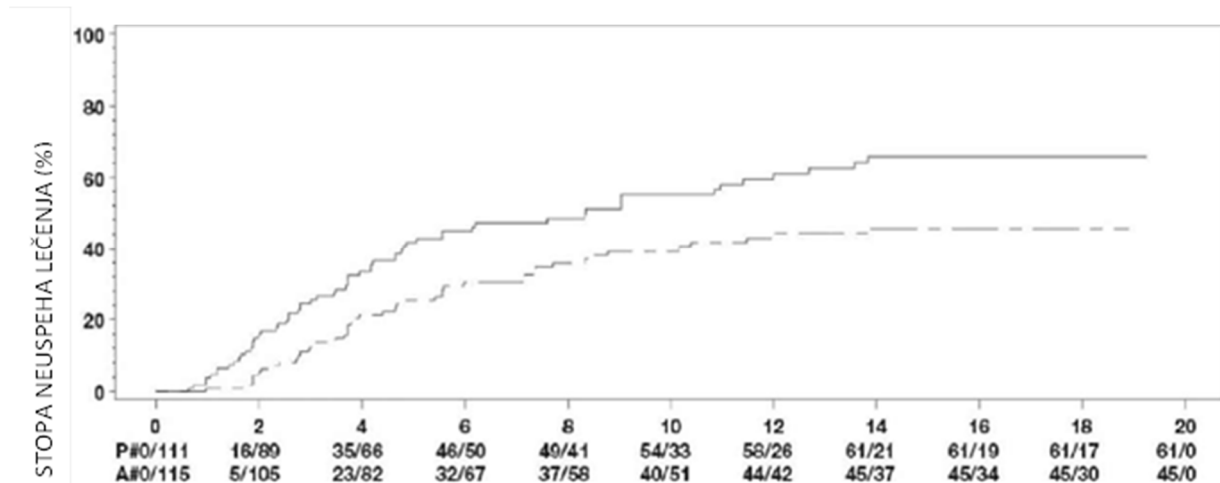
^b Dvostrana p vrednost iz log rank testa.

^c 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 6. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u 2. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV II)



Studija UV I Terapija _____ Placebo Adalimumab



VREME (MESECI)

Studija UV I Terapija _____ Placebo Adalimumab

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 417 ispitanika uključenih u nekontrolisani dugoročni nastavak ispitivanja UV I i UV II, 46 ispitanika nije zadovoljavalo kriterijume (npr. kod njih su se razvile komplikacije kao posledica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga su bili isključeni iz primarne analize efikasnosti. Od preostalih 371 ispitanika, 276 ispitanika koji su mogli biti procenjeni učestvovalo je u otvorenom lečenju adalimumabom u trajanju od 78 nedelja. Prema pristupu zasnovanom na opaženim podacima, kod 222 (80,4%) ispitanika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih zapaljenjskih lezija, stepen u odnosu na broj ćelija u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stepen prema zamućenju staklastog tela $\leq 0,5+$) uz istovremenu primenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 184 (66,7%) bolest bila u mirovanju bez primene steroida. U nedelji 78, BCVA se ili poboljšao ili održao na istom nivou (pogoršanje za < 5 slova) kod 88,4% očiju. Među ispitanicima koji su prekinuli učešće u ispitivanju pre 78. nedelje, njih 11% to je učinilo zbog pojave neželjenih dejstava, a njih 5% zbog nedovoljnog odgovora na lečenje 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 pod-rezultata 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.

Pedijatrijski uveitis

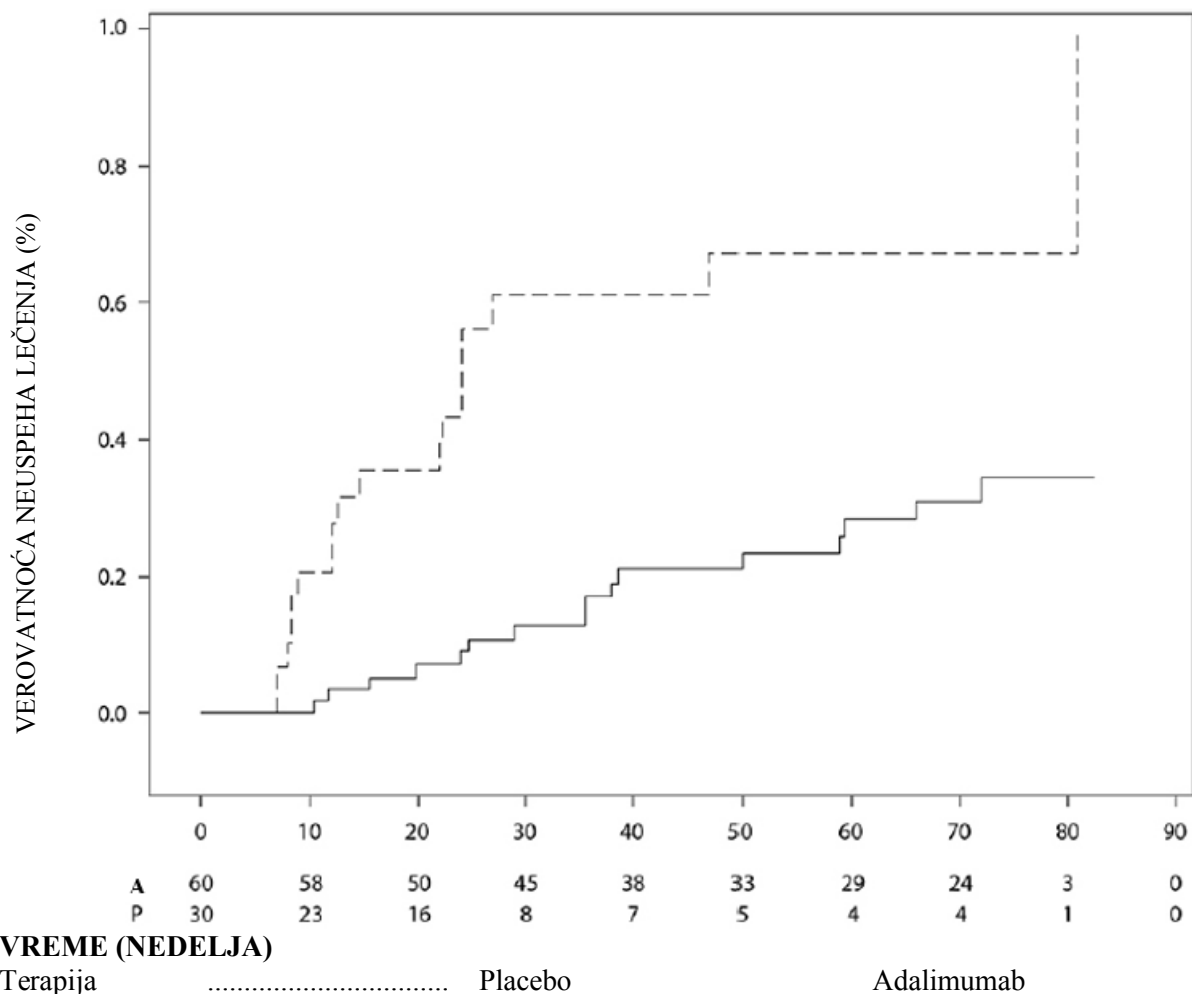
Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivane su u randomizovanom, dvostruko slepom, kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 90 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan sa JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 nedelja 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 ≥ 30 kg) svake druge nedelje u kombinaciji sa metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarni parametar praćenja efikasnosti bilo 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); A = adalimumab (broj pacijenata pod rizikom).

Imunogenost

Tokom lečenja adalimumabom mogu se stvoriti antitela na adalimumab. Stvaranje antitela na adalimumab povezano je sa bržim klirensom i slabijim terapijskim dejstvom adalimumaba. Prisustvo antitela na adalimumab nije povezano sa stopom pojave neželjenih događaja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lekova koji sadrže adalimumab na jednom ili više pod-skupova pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata).

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 bioraspoloživost 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/h, volumen distribucije (Vss) 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 (RA), 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/m² (do 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 ± 5,2 mikrograma/mL (47,7% CV) pri istovremenoj primeni metotreksata.

Kod pacijenata sa poliartikularnim JIA, uzrasta od 2 do < 4 godine ili uzrasta 4 i više godina sa telesnom masom <15 kg, nakon primene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrednost minimalne koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže je bila 6,0 ± 6,1 mikrograma/mL (101% CV) za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i 7,9 ± 5,6 mikrograma/mL (71,2% CV) pri istovremenoj primeni metotreksata.

Nakon primene 24 mg/m² (do 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 24. nedelji) bila je 8,8±6,6 mikrograma/mL za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i 11,8±4,3 mikrograma/mL uz istovremenu primenu metotreksata.

Nakon supkutano primenjene doze od 40 mg adalimumaba svake druge nedelje kod odraslih pacijenata sa neradiografskim aksijalnim spondiloartritisom, srednja vrednost minimalne koncentracije (±SD) u stabilnom stanju u 68. nedelji iznosila je 8,0 ± 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 (do 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 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji kod odraslih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. nedelji 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 12. do 36. nedelji iznosila je približno 8 do 10 mikrograma/mL.

Izloženost adalimumabu kod adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda predviđena je uz pomoć farmakokinetičkog modelovanja i simulacije na osnovu farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, Pedijatrijski oblik *Crohn*-ove bolesti i artritis povezan sa entezitizom). 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 od 80 mg 0. nedelje i druge doze od 40 mg nakon dve nedelje postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 5,5 mikrograma/mL. Početnom dozom od 160 mg adalimumaba u 0. nedelji i dozom od 80 mg adalimumaba nakon dve nedelje, postignute su najniže serumske koncentracije od 12 mikrograma/mL tokom perioda indukcije. Kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg adalimumaba svake druge nedelje, srednja vrednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 7 mikrograma/mL.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom *Crohn*-ove bolesti, indukciona doza adalimumaba u otvorenoj studiji bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultoj nedelji i drugoj nedelji, 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 pacijenata sa telesnom masom ≥ 40 kg (160/80 mg), i $10,6 \pm 6,1$ mikrograma/mL kod pacijenata sa telesnom masom < 40 kg (80/40 mg).

Kod ispitanika koji su ostali na svojoj randomizovanoj terapiji, prosečne koncentracije adalimumaba u serumu nakon 52 nedelje 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, prosečna koncentracija adalimumaba u serumu nakon 52 nedelje 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 odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom nakon početne doze od 160 mg nulte nedelje 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 adalimumaba svake druge nedelje, srednja vrednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8 mikrograma/mL.

Kod odraslih pacijenata sa uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultoj nedelji nakon čega sledi 40 mg svake druge nedelje, počevši od 1. nedelje, 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, Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti i artritis povezan sa entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primene inicijalne doze kod dece starosti ispod 6 godina. Predviđene izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata inicijalna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je uporediva izloženost adalimumabu i efikasnost adalimumaba kod pacijenata lečenih dozom od 80 mg svake druge nedelje i kod onih lečenih dozom od 40 mg svake nedelje (uključujući odrasle pacijente sa RA, HS, UC, CD ili Ps, adolescente sa HS, i pedijatrijske pacijente telesne mase \geq 40 kg sa *Crohn*-ovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na lečenje u pedijatrijskoj populaciji

Na osnovu podataka iz kliničkih istraživanja kod pacijenata sa JIA (pJIA i ERA) ustanovljena je povezanost izloženosti i odgovora između koncentracija u plazmi i PedACR 50 odgovora. Koncentracija adalimumaba u plazmi kojom se postiže polovina najveće verovatnoće PedACR 50 odgovora (EC50) je 3 mikrograma/mL (95% CI: 1-6 mikrograma/mL).

Povezanost izloženosti i odgovora između koncentracija adalimumaba i efikasnosti kod pedijatrijskih pacijenata sa teškom hroničnom plak psorijazom ustanovljena je kod pacijenata koji su postigli PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“. Povećanjem koncentracija adalimumaba raste i broj rezultata PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ ili „minimalno“, sa sličnim vrednostima EC50 koje iznose približno 4,5 mikrograma/mL (95% CI 0,4-47,6 i 1,9-10,5, respektivno).

Eliminacija

Populacijske 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, AAA) niže kod pacijenata sa merljivim koncentracijama AAA.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti sprovedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9 – 17 majmuna u grupi) nisu pokazala znakove oštećenja fetusa usled primene adalimumaba. Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih

modela za antitelo s ograničenom unakrsnom reaktivnošću sa TNF-om glodara, odnosno stvaranjem neutralizirajućih antitela kod glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat
Dinatrijum-fosfat, dihidrat
Manitol
Natrijum-hlorid
Limunska kiselina, monohidrat
Natrijum-citrat
Polisorbat 80
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ovaj lek ne sme da se meša sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjeni injekcioni pen čuvati u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Napunjeni injekcioni pen mogu se čuvati na temperaturi do maksimalno 25°C u trajanju do 14 dana. Napunjeni injekcioni pen se mora zaštititi od svetlosti i baciti ukoliko se ne iskoristi za 14 dana.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

0,8 mL rastvora u napunjenom Physioject™ injekcionom penu koji sadrži napunjeni injekcioni špric (staklo tipa I) sa 29G, 12 mm iglom i poklopcem za iglu bez lateksa i čepom klipa (od sintetičke gume). Pen je jednokratni mehanički injekcioni uređaj za manuelnu upotrebu.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija i sadrži 2 napunjena injekciona pena sa 2 jastučića natopljena alkoholom 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

FRESENIUS KABI D.O.O. BEOGRAD

Bulevar Milutina Milankovića 9ž, Beograd

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

515-01-02579-19-001

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

Datum prve dozvole:

25.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar 2019.