

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

Hukyndra[®], 80 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: adalimumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko 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 špricu.
Bistar, bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

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

Radiološki je potvrđeno da adalimumab u kombinaciji sa metotreksatom smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova i da poboljšava fizičku funkciju.

Psorijaza

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

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*)

Lek Hukyndra 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 Hukyndra je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivne *Crohn*-ove bolesti, kod odraslih pacijenata kod kojih uprkos prethodnom potpunom i odgovarajućem toku lečenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor ili kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije za primenu pomenute konvencionalne terapije.

Pedijatrijski oblik *Crohn*-ove bolesti

Lek Hukyndra 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 primarnu nutritivnu terapiju, kortikosteroid i/ili imunomodulator, ili kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacije za primenu pomenute konvencionalne terapije.

Ulcerozni kolitis

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

Ulcerozni kolitis kod dece

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

Uveitis

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

Pedijatrijski uveitis

Lek Hukyndra 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, kod kojih postoji intolerancija na konvencionalnu terapiju ili kod kojih konvencionalna terapija nije prikladna.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju lekom Hukyndra moraju da započnu i da nadziru lekari specijalisti sa iskustvom u dijagnostici i lečenju stanja za koja je lek Hukyndra indikovano. Oftalmolozima se preporučuje da se

konsultuju sa odgovarajućim specijalistom pre nego što započnu terapiju lekom Hukyndra (videti odeljak 4.4). Pacijentima koji se leče lekom Hukyndra treba dati Karticu sa podsetnikom za pacijenta.

Nakon odgovarajuće obuke o načinu primene injekcija, pacijenti mogu sami sebi da daju injekcije leka Hukyndra ako njihov lekar proceni da je to moguće sprovesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tokom terapije lekom Hukyndra treba prilagoditi ostalu istovremeno primenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

Lek Hukyndra je dostupan samo kao napunjeni injekcioni špric od 40 mg, napunjeni injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Stoga, nije moguće davati lek Hukyndra pacijentima kojima je potrebna manja doza od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba koristiti druge lekove koji sadrže adalimumab i omogućavaju primenu odgovarajuće doze.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom preporučena doza leka Hukyndra iznosi 40 mg adalimumaba, a primenjuje se kao jednokratna doza svake dve nedelje supkutanom injekcijom. Za vreme terapije lekom Hukyndra treba nastaviti primenu metotreksata.

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

U slučaju monoterapije, kod nekih pacijenata kod kojih je došlo do slabljenja odgovora na terapiju lekom Hukyndra u dozi od 40 mg svake druge nedelje možda će biti efikasno povećanje doze adalimumaba na 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže tokom 12 nedelja od početka terapije. Nastavak terapije treba razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u ovom vremenskom periodu.

Psorijaza

Kod odraslih pacijenata preporučena početna doza leka Hukyndra je 80 mg supkutano, praćena dozom od 40 mg supkutano svake dve nedelje, s tim što se prva doza od 40 mg primenjuje nedelju dana nakon inicijalne doze. Lek Hukyndra u dozi od 40 mg u napunjenom injekcionom špricu i napunjenom injekcionom penu je dostupan za dozu održavanja.

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

Kod pacijenata kod kojih nije postignut adekvatan odgovor na lek Hukyndra u dozi od 40 mg svake druge nedelje nakon 16 nedelja, možda će biti efikasno povećanje doze na 40 mg adalimumaba svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje. Potrebno je pažljivo ponovno proceniti odnos koristi i rizika kontinuirane terapije lekom Hukyndra u dozi od 40 mg jednom nedeljno ili 80 mg svake druge nedelje kod pacijenata kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doze (videti odeljak 5.1). Ako se sa dozom od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svake druge nedelje.

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja leka Hukyndra za odrasle pacijente sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda je početna doza od 160 mg prvog dana (primenjena u obliku dve injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan tokom dva uzastopna dana), praćena dozom od 80 mg nakon dve nedelje, 15. dana (primenjena u obliku jedne injekcije od 80 mg u jednom danu). Dve

nedelje kasnije (29. dan) lečenje se nastavlja dozom od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje. Ako je potrebno, primena antibiotika može se nastaviti i tokom lečenja lekom Hukyndra. Preporučuje se da pacijent tokom terapije lekom Hukyndra svakodnevno koristi topikalni antiseptički rastvor za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda.

Ukoliko pacijent ne postigne terapijski odgovor tokom perioda od 12 nedelja, nastavak lečenja nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Ukoliko je potrebno privremeno prekinuti terapiju, lek Hukyndra 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 kontinuirane dugotrajne terapije (videti odeljak 5.1).

Crohn-ova bolest

Preporučena indukciona doza leka Hukyndra kod odraslih pacijenata sa umerenom do teškom aktivnom *Crohn*-ovom bolešću je 80 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), praćena dozom od 40 mg nakon dve nedelje. U slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom, lečenje se može započeti dozom od 160 mg u prvoj nedelji (primenjenom u obliku dve injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan tokom dva uzastopna dana) praćena dozom od 80 mg nakon dve nedelje, uz napomenu da je rizik od razvoja neželjenih dejstava veći tokom indukciono terapije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svake druge nedelje supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je pacijent prestao da uzima lek Hukyndra, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, lek Hukyndra se može ponovno primeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primeni leka Hukyndra kada je prekid terapije trajao duže od 8 nedelja.

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

Kod nekih pacijenata kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lekom Hukyndra u dozi od 40 mg svake druge nedelje možda će biti efikasno povećanje doze na 40 mg leka Hukyndra svake nedelje 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 terapije treba razmotriti kod onih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u ovom vremenskom periodu.

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukciona doza leka Hukyndra kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*) (primenjena u obliku dve injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan tokom dva uzastopna dana) praćena dozom od 80 mg nakon dve nedelje. Nakon indukciono terapije, preporučena doza je 40 mg svake druge nedelje supkutanom injekcijom.

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

Kod nekih pacijenata kod kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lekom Hukyndra u dozi od 40 mg svake druge nedelje može biti efikasno povećanje doze na 40 mg leka Hukyndra svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže tokom 2-8 nedelje od početka terapije. Kod pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju, terapiju lekom Hukyndra ne treba nastaviti.

Uveitis

Preporučena doza leka Hukyndra kod odraslih pacijenata sa uveitisom je inicijalna doza od 80 mg, praćena dozom od 40 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon početne doze. Iskustvo sa započinjanjem terapije samo adalimumabom je ograničeno. Terapija lekom Hukyndra može da se započne u kombinaciji sa kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Doza istovremeno primenjenih kortikosteroida može da se postepeno smanjuje u skladu sa kliničkom praksom, počevši dve nedelje nakon započinjanja terapije lekom Hukyndra.

Preporučuje se da se svake godine proceni odnos koristi i rizika kontinuirane dugotrajne terapije (videti odeljak 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Adalimumab nije ispitivan u ovoj populaciji pacijenata. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Lek Hukyndra je dostupan samo kao napunjen injekcioni špric od 40 mg, napunjen injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Zato se lek Hukyndra ne može primeniti kod pedijatrijskih pacijenata kojima je potrebna manja doza od cele doze od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, potrebno je primeniti druge lekove koji sadrže adalimumab i koji omogućavaju primenu odgovarajuće doze.

Plak psorijaza kod dece

Sigurnost i efikasnost adalimumama kod dece uzrasta od 4 do 17 godina je dokazana za tretman plak psorijaze. Preporučena doza leka Hukyndra je maksimalno 40 mg po dozi

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

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

Preporučena doza leka Hukyndra je 80 mg na početku terapije (nulta nedelja, *Week 0*), praćena dozom od 40 mg svake druge nedelje, počevši od prve nedelje, supkutanom injekcijom.

Kod adolescenata kod kojih nije postignut adekvatan terapijski odgovor na lek Hukyndra u dozi od 40 mg svake druge nedelje, može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje.

Ako je potrebno, primena antibiotika može da se nastavi i tokom lečenja lekom Hukyndra. Preporučuje se da pacijent tokom terapije lekom Hukyndra svakodnevno koristi topikalni antiseptički rastvor za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda.

Ukoliko pacijent ne postigne terapijski odgovor tokom perioda od 12 nedelja, nastavak terapije nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Ukoliko je potrebno privremeno prekinuti terapiju, lek Hukyndra se kasnije po potrebi može ponovno uvesti.

Potrebno je periodično procenjivati odnos koristi i rizika kontinuirane dugotrajne terapije (videti podatke za odrasle u odeljku 5.1).

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

Crohn-ova bolest kod dece

Preporučena doza leka Hukyndra kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 1). Lek Hukyndra se primenjuje supkutanom injekcijom.

Tabela 1. Doza adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću

Telesna masa pacijenta	Indukciona doza	Doza održavanja počevši od 4. nedelje
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, <i>Week 0</i>) praćena dozom od 20 mg nakon dve nedelje* <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na terapiju, imajući u vidu da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primene veće indukcione doze, može se primeniti sledeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg u početnoj nedelji praćena dozom od 40 mg nakon dve nedelje	-
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, <i>Week 0</i>) praćena dozom od 40 mg nakon dve nedelje <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na terapiju, imajući u vidu da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primene veće indukcione doze, može se primeniti sledeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, <i>Week 0</i>) praćena dozom od 80 mg nakon dve nedelje	40 mg svake druge nedelje

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

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

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

Ukoliko pacijent ne postigne terapijski odgovor do 12 nedelje, nastavak terapije nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primene adalimumaba kod dece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Lek Hukyndra je dostupan samo kao napunjen injekcioni špric od 40 mg, napunjen injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Zato se lek Hukyndra ne može primeniti kod pedijatrijskih pacijenata koji zahtevaju manje od cele doze od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, potrebno je primeniti druge lekove koji sadrže adalimumab i koji omogućavaju primenu odgovarajuće doze.

Ulcerozni kolitis kod dece

Preporučena doza leka Hukyndra kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 2). Lek Hukyndra se primenjuje supkutanom injekcijom.

Tabela 2. Doza adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom

Telesna masa pacijenta	Indukciona doza	Doza održavanja počevši od 4. nedelje*
< 40 kg	• 80 mg u početnoj nedelji (primenjena kao jedna injekcija od 80 mg na dan) praćena dozom od 40 mg u drugoj nedelji (primenjena kao jedna injekcija od 40 mg)	40 mg svake druge nedelje
≥ 40 kg	• 160 mg u početnoj nedelji (primenjena u obliku dve injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan tokom dva uzastopna dana) praćena dozom od 80 mg u drugoj nedelji (primenjena u obliku jedne injekcije od 80 mg u jednom danu)	80 mg svake druge nedelje

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

Ukoliko pacijent ne postigne terapijski odgovor do 8 nedelje, nastavak terapije nakon tog perioda potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primene leka Hukyndra kod dece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Pedijatrijski uveitis

Preporučena doza leka Hukyndra kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom uzrasta od 2 i više godina određuje se na osnovu telesne mase (Tabela 3). Lek Hukyndra se primenjuje supkutanom injekcijom.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom, nema dovoljno podataka o primeni adalimumaba bez istovremene primene metotreksata.

Tabela 3. Doza adalimumaba kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom

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

Kad se uvodi terapija lekom Hukyndra može se primeniti udarna doza od 40 mg kod pacijenata telesne mase < 30 kg ili 80 mg kod pacijenata telesne mase ≥ 30 kg nedelju dana pre početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primeni udarne doze adalimumaba kod dece uzrasta < 6 godina (videti odeljak 5.2).

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

Preporučuje se da se svake godine oceni odnos koristi i rizika kontinuirane dugotrajne terapije (videti odeljak 5.1).

Način primene

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

Lek Hukyndra je dostupan samo kao napunjeni injekcioni špric od 40 mg, napunjeni injekcioni pen od 40 mg i napunjen injekcioni špric od 80 mg. Stoga, nije moguće primeniti lek Hukyndra kod pacijenata kojima je potrebna manja doza od 40 mg. Ako je potrebna alternativna doza, treba koristiti druge lekove koji sadrže adalimumab i omogućavaju primenu odgovarajuće doze.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu 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

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno evidentirati naziv i broj serije primenjenog leka.

Infekcije

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

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

Pacijente kod kojih se za vreme lečenja lekom Hukyndra razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj proceni. Primena leka Hukyndra mora da se obustavi ako pacijent razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu i potrebno je započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Lekari treba oprezno da razmotre terapiju lekom Hukyndra kod pacijenata sa ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili postojećim oboljenjima koja pogoduju razvoju infekcija kod pacijenata, uključujući istovremenu primenu imunosupresivnih lekova.

Ozbiljne infekcije

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

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

Tuberkuloza

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

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

Ako se dijagnostikuje aktivna tuberkuloza, ne sme da se započne lečenje lekom Hukyndra (videti odeljak 4.3).

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

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

Ako se dijagnostikuje latentna tuberkuloza, pre početka terapije lekom Hukyndra mora da se započne odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primena profilakse tuberkuloze takođe treba da se razmotri pre početka terapije lekom Hukyndra kod pacijenata sa nekoliko faktora rizika ili sa značajnim faktorima rizika od tuberkuloze uprkos negativnom nalazu na tuberkulozu i kod pacijenata sa latentnom ili aktivnom tuberkulozom u anamnezi kod kojih se ne može utvrditi adekvatan tok lečenja.

Uprkos profilaksi tuberkuloze, zabeleženi su slučajevi reaktivacije tuberkuloze kod pacijenata lečenih adalimumabom. Kod nekih pacijenata koji su bili uspešno lečeni zbog aktivne tuberkuloze, za vreme lečenja adalimumabom ponovo se razvila tuberkuloza.

Pacijente treba uputiti da potraže medicinski savet ako se za vreme ili nakon terapije lekom Hukyndra pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistentan kašalj, progresivno propadanje/gubitak telesne mase, blago povišena telesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

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

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

Reaktivacija hepatitisa B

Zabeležena je reaktivacija hepatitisa B kod pacijenata koji su uzimali antagonistu TNF-a, uključujući adalimumab i koji su bili hronični nosioci tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Pacijente je potrebno pre početka terapije lekom Hukyndra testirati na infekciju virusom hepatitisa B (HBV). Kod pacijenata koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporuka je da se potraži savet lekara sa iskustvom u lečenju hepatitisa B.

Nosioce HBV-a kod kojih je nužna primena leka Hukyndra treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom celog trajanja terapije, kao i nekoliko meseci nakon njenog prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombinovanom lečenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a kod pacijenata koji su nosioci HBV-a. Kod pacijenata kod kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora da se obustavi terapija lekom Hukyndra i započne efektivna antivirusna terapija uz odgovarajuće suportivne mere.

Neurološki događaji

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

Alergijske reakcije

Tokom kliničkih ispitivanja retko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane sa primenom adalimumaba. Povremeno su u kliničkim ispitivanjima zabeležene alergijske reakcije povezane sa adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksu, prijavljivane su nakon primene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili druga ozbiljna alergijska reakcija, primenu leka Hukyndra treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

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

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

Nakon stavljanja leka u promet zabeležene su maligne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, kod dece, adolescenata i mladih odraslih osoba (uzrasta do 22 godine) lečenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovina slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih malignih bolesti, uključujući i 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 prijavljeni su retki slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma nakon stavljanja leka u promet. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima izrazito agresivan tok bolesti i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-ćelijskih limfoma povezanih sa primenom adalimumaba javili su se kod mladih odraslih pacijenata koji su istovremeno bili lečeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog inflamatorne bolesti creva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i leka Hukyndra. Rizik od pojave hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata lečenih lekom Hukyndra ne može se isključiti (videti odeljak 4.8).

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa malignim bolestima u anamnezi ili kod pacijenata koji su nastavili lečenje adalimumabom nakon oboljevanja od maligne bolesti. Zbog toga je potreban dodatni oprez prilikom razmatranja lečenja lekom Hukyndra kod takvih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Sve pacijente, a posebno one koji u anamnezi imaju dugotrajno korišćenje imunosupresivne terapije ili pacijente sa psorijazom i PUVA lečenjem u anamnezi, potrebno je pre i za vreme terapije lekom Hukyndra pregledati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su takođe prijavljeni kod pacijenata lečenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (videti odeljak 4.8).

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

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

Hematološke reakcije

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

Vakcinacije

U studiji na 226 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom sličan odgovor antitela na 23-valentnu pneumokoknu vakcinu i trovalentnu vakcinu protiv influence je zabeležen kod pacijenata lečenih adalimumabom ili placebo. Nema dostupnih podataka 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 lekom Hukyndra.

Pacijenti koji primaju lek Hukyndra mogu istovremeno primiti vakcine, ali ne žive. Primena živih vakcina (npr. vakcina BCG) kod dece koja su bila izložena adalimumabu *in utero* se ne preporučuje 5 meseci nakon poslednje injekcije adalimumaba koju je majka primila tokom trudnoće.

Kongestivna srčana insuficijencija

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabeleženo je pogoršanje kongestivne srčane insuficijencije i povećana smrtnost zbog kongestivne srčane insuficijencije. Slučajevi pogoršanja kongestivne srčane insuficijencije takođe su prijavljeni i kod pacijenata lečenih adalimumabom. Zato se pacijentima sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II) lek Hukyndra mora davati oprezno. Primena leka Hukyndra je kontraindikovana kod pacijenata sa umerenom do teškom srčanom insuficijencijom (videti odeljak 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivne srčane insuficijencije, mora da se obustavi terapija lekom Hukyndra.

Autoimunski procesi

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

Istovremena primena bioloških antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (DMARD) ili TNF-antagonista

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

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

Hirurške intervencije

Raspoloživi podaci o bezbednosti hirurških zahvata kod pacijenata lečenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacije treba voditi računa o dugom poluvremenu eliminacije adalimumaba. Pacijenta kome je za vreme terapije lekom Hukyndra potreban operativni zahvat potrebno je pažljivo pratiti zbog moguće pojave infekcija i preduzeti odgovarajuće mere. Raspoloživi podaci o bezbednosti pacijenata koji se podvrgnu artroplastici lečenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog creva

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

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među pacijentima lečenim adalimumabom veća je kod osoba starijih od 65 godina (3,7%) nego kod osoba mlađih od 65 godina (1,5%). Neke od tih infekcija imale su smrtni

ishod. Stoga se tokom lečenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Videti prethodno naveden deo „Vakcinacije“.

Sadržaj natrijuma

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Adalimumab je ispitivan kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijaznim artritismom koji su dobijali adalimumab kao monoterapiju i kod onih koji su istovremeno uzimali i metotreksat. Stvaranje antitela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno sa metotreksatom nego kada se primenjivao kao monoterapija. Primena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem antitela, povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba (videti odeljak 5.1).

Kombinovana terapija adalimumabom i anakinrom se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 „Istovremena primena bioloških antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (DMARD) ili TNF-antagonista“).

Kombinovana terapija adalimumabom i abataceptom se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 „Istovremena primena bioloških antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (DMARD) ili TNF-antagonista“).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da razmotre korišćenje odgovarajuće kontracepcije kako bi sprečile trudnoću i trebalo bi da nastave da je koriste još najmanje pet meseci nakon poslednje doze leka Hukyndra.

Trudnoća

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

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena sa reumatoidnim artritismom ili *Crohn*-ovom bolešću koje su se lečile adalimumabom najmanje tokom prvog tromesečja, kao i 120 žena sa reumatoidnim artritismom ili *Crohn*-ovom bolešću koje se nisu lečile adalimumabom. Primarni parametar praćenja bio je prevalenca velikih (major) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim detetom sa velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama lečenim adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama sa reumatoidnim artritismom koje nisu primale terapiju (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 primale terapiju (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod kojeg su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i *Crohn*-ovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena lečenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mere ishoda – spontane

pobačaje, male urođene mane, prevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodeno dete ni maligna bolest. Na interpretaciju podataka mogu uticati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

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

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

Adalimumab može preći preko posteljice u serum dece čije su majke tokom trudnoće lečene adalimumabom. Zbog toga ta deca mogu imati povećan rizik od infekcija. Deci koja su *in utero* bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davanje živih vakcina (npr. vakcina BCG) najmanje 5 meseci otkad je majka u trudnoći primila poslednju injekciju adalimumaba.

Dojenje

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

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o uticaju adalimumaba na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Hukyndra može da ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nakon primene leka Hukyndra mogu da se pojave vertigo i poremećaji vida (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Adalimumab je ispitivan kod 9506 pacijenata u pivotalnim kontrolisanim i otvorenim ispitivanjima tokom perioda do 60 meseci ili duže. Ispitivanjima su obuhvaćeni pacijenti sa nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni sa dugotrajnom bolešću, kao i pacijenti sa juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim sa entezitismom), kao i oni sa aksijalnim spondiloartritismom (ankilozirajućim spondilitismom i aksijalnim spondiloartritismom bez radiografskog dokaza AS-a), psorijaznim artritismom, *Crohn*-ovom bolešću, ulceroznim kolitismom, psorijazom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda i uveitismom. Pivotalna kontrolisana ispitivanja uključivala su 6089 pacijenata lečenih adalimumabom i 3801 pacijenta koji je primao placebo ili neki aktivni uporedni lek tokom kontrolisanog perioda.

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

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

Uz adalimumab su prijavljena ozbiljna neželjena dejstva. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, deluju na imunski sistem pa njihova primena može da utiče na odbranu tela od infekcija i raka. Prilikom primene adalimumaba takođe su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne maligne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-ćelijski limfom).

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

Pedijatrijska populacija

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća lista neželjenih reakcija bazirana je na iskustvu iz kliničkih studija i na postmarketinškom iskustvu, a prikazane su u tabeli 7 po klasi sistema organa i učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe za određenu učestalost, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

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

Tabela 4: Neželjena dejstva

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

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

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

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

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

** uključujući otvorene produžene studije

¹⁾ uključujući spontane izveštaje

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

Gnojno zapaljenje znojnih 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 reakcija

Reakcije na mestu primene injekcije

U pivotalnim kontrolisanim studijama kod 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. Obično nije bilo potrebno da se obustavi davanje leka zbog reakcije na mestu primene injekcije.

Infekcije

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

Učestalost ozbiljnih 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 ozbiljne 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. Maligne bolesti nisu primećene ni kod 93 pedijatrijska pacijenta sa izloženošću od 65,3 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenim na pedijatrijskim pacijentima sa ulceroznim kolitismom. Nije primećena pojava malignih bolesti kod 60 pedijatrijskih pacijenata sa izloženošću od 58,4 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitismom.

U kontrolisanim delovima pivotalnih ispitivanja, kod odraslih, koje su trajale bar 12 nedelja kod pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, ankilozirajućim spondilitismom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiografskog dokaza AS, psorijaznim artritismom, psorijazom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa*), *Crohn*-ovom bolešću, ulceroznim kolitismom i uveitismom, primećena je pojava malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske kancere kože, u učestalosti (interval pouzdanosti 95%) od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacijent-godina terapije među 5291 pacijenta lečenih adalimumabom, odnosno 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacijent-godina među 3444 pacijenta iz kontrolne grupe (medijana trajanja terapije je bila 4,0 meseca 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.

Kada se kombinuju kontrolisani delovi tih studija i tekućih i završenih produženih studija otvorenog tipa sa medijanom trajanja od približno 3,3 godine na 6427 pacijenata i preko 26439 pacijent-godina terapije, zabeležena stopa malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomski kancer kože, je

približno 8,5 na 1000 pacijent-godina. Zabeležena stopa nemelanomskih kancera kože je približno 9,6 na 1000 pacijent-godina, a limfoma 1,3 na 1000 pacijent-godina.

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

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

Autoantitela

U studijama I-V reumatoidnog artritisa u više navrata su uzimani uzorci seruma pacijenata 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 adalimumaba u kojima su učestvovali pacijenti sa reumatoidnim artritismom i psorijaznim artritismom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 4 do 104 nedelje, povećanje vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) javilo se kod 3,7% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

U kontrolisanoj studiji faze 3 u kojima se adalimumab primenjivao kod pacijenata sa poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, uzrasta od 4 do 17 godina, i artritismom povezanim sa entezitismom, uzrasta od 6 do 17 godina, povećanje vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN je primećeno kod 6,1% pacijenata lečenih adalimumabom i 1,3% pacijenata iz kontrolne grupe. U najvećem broju slučajeva povećanje vrednosti ALT-a se desilo prilikom istovremene upotrebe metotreksata. Nije se javilo povećanje vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN kod pacijenata u studiji faze 3 sa adalimumabom, sprovedenoj kod pacijenata sa poliartrikularnim 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 $\geq 3 \times$ GGN javilo se kod 0,9% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 0,9% pacijenata iz kontrolne grupe.

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

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

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

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), praćena dozom od 80 mg nakon dve nedelje, a zatim dozama od 40 mg

svake nedelje, počevši od 4. nedelje) kod pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa*), uz kontrolni period u trajanju od 12 do 16 nedelja, povećane vrednosti ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabeleženi su kod 0,3% pacijenata lečenih adalimumabom i 0,6% pacijenata iz kontrolne grupe.

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

U kontrolisanom ispitivanju faze 3 adalimumaba kod pacijenata sa pedijatrijskim ulceroznim kolitisom (N=93) u kojima su procenjivani efikasnost i bezbednost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje (N=31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje (N=32), nakon indukciono doze prilagođene telesnoj masi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*) i 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji (N=63), ili nakon indukciono doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u 0. nedelji, placebo u 1. nedelji i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji (N=30), povećanje vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN javilo se kod 1,1% (1/93) pacijenata.

U svim ispitivanjima, u svim indikacijama, pacijenti sa povećanim vrednostima ALT su bili asimptomatični i u većini slučajeva povećanje vrednosti je bilo prolazno i rešilo se tokom samog lečenja. Međutim, postoje postmarketinški izveštaji insuficijencije jetre, kao i manje ozbiljnih reakcija koje mogu prethoditi otkazivanju funkcije jetre kao što su 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 učestalost malignih i ozbiljnih neželjenih događaja povezanih sa infekcijama prilikom istovremene upotrebe adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina u poređenju sa monoterapijom adalimumabom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: L04AB04

Lek Hukyndra je biološki sličan lek. Detaljne informacije dostupne su na veb stranici Evropske agencije za lekove <http://www.ema.europa.eu>

Mehanizam dejstva

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

Adalimumab, takođe, menja biološke odgovore koje 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) i brzina 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 primene adalimumaba. Pacijenti lečeni adalimumabom obično ispoljavaju poboljšanje hematoloških znakova hronične inflamacije.

Kod pacijenata sa poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, *Crohn*-ovom bolešću, ulceroznim kolitisom i gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda primećeno je naglo smanjenje vrednosti CRP-a nakon lečenja adalimumabom. Kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću primećeno je smanjenje broja ćelija u debelom crevu koji ekspimiraju 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. Efikasnost i bezbednost adalimumaba u lečenju reumatoidnog artritisa je procenjena u pet randomizovanih, dvostruko slepih i dobro kontrolisanih studija. Neki pacijenti su lečeni u periodu i do 120 meseci. Bol na mestu primene nakon injekcije adalimumaba u dozi od 40 mg/0,4 mL je procenjen u dve randomizovane, aktivne, kontrolisane, jednostruko slepe, dvoperiodične unakrsne studije.

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

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

RA studija III je ispitivala 619 pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, uzrasta ≥ 18 godina, koji su imali nedovoljan odgovor na metotreksat u dozi 12,5 do 25 mg ili je postojala netolerancija na 10 mg metotreksata svake nedelje. U studiji su postojale tri grupe. Prva grupa je primala placebo injekcije svake nedelje tokom 52 nedelje. Druga grupa je primala 20 mg adalimumaba svake nedelje tokom 52 nedelje. Treća grupa je primala 40 mg adalimumaba svake druge nedelje sa placebo injekcijama svake druge nedelje, naizmenično. Po završetku prve 52 nedelje terapije, 457 pacijenata je uključeno u otvorenu, produženu fazu u kojoj su 40 mg adalimumaba/metotreksat (MTX) primali svake druge nedelje tokom 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 stabilna najmanje 28 dana. Ova terapija uključuje metotreksat, leflunomid, hidroksihlorohin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Pacijenti su randomizovani na 40 mg adalimumaba ili placebo svake druge 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 adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje/metotreksat, monoterapije adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje, i monoterapije metotreksatom, u smanjenju znakova, simptoma i brzine progresije oštećenja zglobova u reumatoidnom artritisu tokom 104 nedelje. Po završetku prve 104 nedelje, 497 pacijenata uključeno je u otvoreni produžetak studije, u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primenjivao svake dve nedelje tokom perioda do 10 godina.

RA studije VI i VII su procenjivale 60 pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom uzrasta ≥ 18 godina. Uključeni pacijenti su bili ili trenutni korisnici adalimumaba u dozi od 40 mg/0,8 mL koji su ocenili svoj prosečni bol na mestu primene injekcije kao najmanje 3 cm (na vizuelno analognoj skali (VAS) od 0-10 cm) ili su bili subjekti koji su prvi put uzimali adalimumab u dozi od 40 mg/0,8 mL. Pacijenti su randomizovani da primaju jednu dozu adalimumaba u dozi od 40 mg/0,8 mL ili adalimumab u dozi od 40 mg/0,4 mL, nakon čega je usledila jedna injekcija suprotnog tretmana u sledećoj dozi.

Primarni parametar praćenja u RA studijama I, II i III i sekundarni parametar praćenja u RA studiji IV je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 20 odgovor u 24. ili 26. nedelji. Primarni parametar praćenja u RA studiji V je bio procenat pacijenata koji su postigli ACR 50 odgovor u nedelji 52. RA studije III i V su imale dodatni parametar praćenja u nedelji 52 u zaustavljanju progresije bolesti (kao što je primećeno na rentgenskim snimcima). RA studija III je takođe imala primarni parametar praćenja u promeni kvaliteta života. Primarni parametar praćenja u RA studijama VI i VII bio je bol na mestu injekcije neposredno nakon injekcije, mereno vizuelnom analognom skalom (VAS) od 0-10 cm.

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 5.

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

Odgovor	Studija RA I ^{a **}		Studija RA II ^{a **}		Studija RA III ^{a **}	
	Placebo/MTX ^c n=60	adalimumab ^b / MTX ^c n=63	Placebo n=110	adalimumab ^b n=113	Placebo/MTX ^c n=200	adalimumab ^b / MTX ^c n=207
ACR 20						
6 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 RA Studija I nakon nedelje 24, RA Studija II nakon nedelje 26, RA Studija III nakon nedelje 24 i nakon nedelje 52

^b 40 mg leka adalimumab primenjenog 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 otečenih zglobova, procena lekara i pacijenta o aktivnosti bolesti i bolu, skor indeksa onesposobljenosti (HAQ) i nivo CRP-a (mg/dL) su bili poboljšani nakon 24 ili 26 nedelja primene adalimumaba u odnosu na placebo. U RA studiji III ova poboljšanja su se zadržala tokom 52 nedelje.

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

U RA studiji IV ACR 20 odgovor pacijenata lečenih adalimumabom uz standardnu terapiju 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 adalimumaba i metotreksata dovela je do bržeg i značajno većeg ACR odgovora u nedelji 52, nego monoterapija metotreksatom i monoterapija adalimumabom, i odgovor se održao do 104. nedelje (videti Tabelu 6).

Tabela 6. ACR odgovori 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						
nedelja 52	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	<0,001	0,043
nedelja 104	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	<0,001	0,140
ACR 50						

nedelja 52	45,9%	41,2%	61,6%	<0,001	<0,001	0,317
nedelja 104	42,8%	36,9%	59,0%	<0,001	<0,001	0,162
ACR 70						
nedelja 52	27,2%	25,9%	45,5%	<0,001	<0,001	0,656
nedelja 104	28,4%	28,1%	46,6%	<0,001	<0,001	0,864

^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 upotrebom *Mann-Whitney* U testa.

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

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

Nakon 52. nedelje, 42,9% pacijenata koji su primali adalimumab/metotreksat kombinovanu terapiju postiglo je kliničku remisiju (DAS28 (CRP) < 2,6) u poređenju sa 20,6% pacijenata koji su primali monoterapiju metotreksatom i 23,4% pacijenata koji su primali monoterapiju adalimumabom. Adalimumab/metotreksat kombinovana terapija je bila klinički i statistički superiornija u odnosu na metotreksat (p<0,001) i monoterapiju adalimumabom (p<0,001) u postizanju niske aktivnosti bolesti kod pacijenata sa nedavno 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, inicijalno 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, strukturalna oštećenja zglobova su procenjena radiografski i izražena kao promena u modifikovanom ukupnom *Sharp* skor (engl. *Total Sharp Score* - TSS) i njegovim komponentama, skor erozija i skor suženja zglobnog prostora. Pacijenti koji su primali adalimumab/metotreksat pokazali su značajno manju radiografsku progresiju nego pacijenti koji su primali samo metotreksat tokom 6 i 12 meseci (videti Tabelu 7).

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

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

	Placebo/ MTX ^a	adalimumab/MTX 40 mg svake druge nedelje	Placebo/MTX adalimumab/MTX (95% Interval pouzdanosti ^b)	p-vrednost
Ukupni <i>Sharp</i> 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 8).

Tabela 8. 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 <i>Sharp</i> 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 korišćenjem *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 adalimumab monoterapije i metotreksat monoterapije korišćenjem *Mann-Whitney* U testa.

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

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

Kvalitet života i fizička funkcija

Kvalitet života povezan sa zdravljem i fizička funkcija su procenjeni upotrebom indeksa onesposobljenosti iz Upitnika procene zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*-HAQ) u četiri originalna, adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja, koja su imala prethodno određen parametar praćenja u 52. nedelji u RA studiji III. Sve doze/režimi doziranja adalimumaba u sve četiri studije pokazuju statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti iz HAQ od početka do meseca 6 u poređenju sa placebo, a i u RA studiji III je isto primećeno u 52. nedelji. Rezultati Kratke ankete zdravlja (engl. *Short Form Health Survey*-SF 36) za sve doze/režime doziranja adalimumaba u sve četiri studije podržavaju ove nalaze, sa statistički značajnim skorovima rezimea fizičkih komponenti (engl. *Physical Component Summary*-PCS), kao i statistički značajnim skorovima bola i vitalnosti za dozu od 40 mg svake druge nedelje. Statistički značajno smanjenje malaksalosti mereno funkcionalnom procenom skorova terapije hroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment of Crohnic Illness Therapy*-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 nedelje 520 (120 meseci) otvorenog lečenja. Poboljšanje kvaliteta života je mereno do nedelje 156 (36 meseci) i poboljšanje je održavano do tog vremena.

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

Bol na mestu primene injekcije

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

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 [engl. *Psoriasis Area and Severity Index (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 su takođe ispitivane kod odraslih pacijenata sa srednjim do teškim oblikom hronične plak psorijaze sa udruženom psorijazom na šakama i/ili stopalima, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (studija psorijaze III).

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

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

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

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

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

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

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

^a. p<0,001, adalimumab vs. placebo
^b. p<0,001, adalimumab vs. metotreksat
^c. p<0,01, adalimumab vs. placebo
^d. p<0,05, adalimumab vs. metotreksat

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

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

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

nisu imali recidiv tokom prekida terapije). Uočen je sličan bezbednosni profil tokom ponovnog lečenja i lečenja pre prekida terapije.

Značajno poboljšanje u 16. nedelji 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 *Psoriasis Study III* (REACH) upoređivale su se efikasnost i bezbednost adalimumaba u odnosu na placebo kod 72 pacijenta sa umerenim do teškim oblikom hronične plak psorijaze i psorijazom na šakama i/ili stopalima. Pacijenti su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a zatim po 40 mg svake druge nedelje (počevši nedelju dana nakon početne doze) ili placebo tokom 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 *Psoriasis Study IV* upoređivale su se efikasnost i bezbednost adalimumaba u odnosu na placebo kod 217 odraslih pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom noktiju. Pacijenti su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a zatim po 40 mg svake druge nedelje (počevši nedelju dana nakon početne doze) ili placebo tokom 26 nedelja, nakon čega je sledilo otvoreno lečenje adalimumabom tokom dodatnih 26 nedelja. Ocena psorijaze noktiju uključivala je modifikovani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), opštu procenu psorijaze noktiju na rukama od strane lekara (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) i indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (videti Tabelu 11).

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

Parametar praćenja	16. nedelja		26. nedelja		52. nedelja
	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N=109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N=109	Otvoreno 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 vs. placebo

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

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa)

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

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocenjivalo je 307 pacijenata tokom 2 perioda lečenja. Tokom perioda A pacijenti su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nedelji 0 i 80 mg u 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 nedelje 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 nedelji 0 i 80 mg u 2. nedelji, a zatim u dozi od 40 mg svake nedelje, počevši od nedelje 4, pa sve do nedelje 11. Tokom ispitivanja, 19,3% pacijenata nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 nedelja terapije, pacijenti koji su tokom perioda A primali adalimumab ponovo su randomizovani u periodu B u jednu od 3 terapijske grupe (adalimumab u dozi od 40 mg svake nedelje, adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje ili placebo od nedelje 12 do nedelje 35). Pacijenti koji su u periodu A bili randomizovani za primanje placeba nastavili su da primaju placebo i u periodu B.

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

Klinički odgovor

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

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

Tabela 12: 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 zapaljenja znojnih žlezda (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0%)	N = 153 64 (41,8%) *	N=163 45 (27,6%)	N=163 96 (58,9%) ***
Smanjenje kožnog bola za ≥30% ^b	N = 109 27 (24,8%)	N = 122 34 (27,9%)	N=111 23 (20,7%)	N=105 48 (45,7%) ***
* p < 0,05, *** p < 0,001 adalimumab naspram placeba ^a Među svim randomizovanim pacijentima ^b Među pacijentima sa procenjenim početnim kožnim bolom uzrokovanim gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda ≥ 3 prema numeričkoj skali od 0 – 10; 0 = bez kožnog bola, 10 = jako veliki kožni bol				

Lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje značajno je smanjilo rizik od pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula. Približno dvostruko veći udeo pacijenata u grupi koja je u prvih 12 nedelja ispitivanja HS-I i HS-II primala placebo, u odnosu na one koji su lečeni adalimumabom, 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 za zdravlje, specifičan za kožne bolesti, koji se određivao indeksom kvaliteta života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opšte zadovoljstvo pacijenata farmakološkim lečenjem, koje se određivalo upitnikom za procenu zadovoljstva farmakološkim lečenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire - medication* [TSQM]; ispitivanja HS-I i HS-II) i fizičko zdravlje, koje se određivalo na osnovu rezultata za celokupnu fizičku komponentu upitnika SF-36 (ispitivanje HS-I).

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

Tabela 13. Udeo pacijenata^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. nedelji nakon preraspodele lečenja u 12. nedelji, 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 bar delimičan odgovor na lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje nakon 12 nedelja lečenja. ^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 bar 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 nakon 12. nedelje u ispitivanjima HS-I i HS-II, stopa HiSCR-a zabeležena 12 nedelja nakon ponovnog uvođenja adalimumaba u dozi od 40 mg svake nedelje vratila se na nivoe slične onima pre prekida lečenja (56,0 %).

Crohn-ova bolest

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

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

Održavanje kliničke remisije ispitivano je u CD studiji III (CHARM), u kojoj je 854 pacijenata primilo 80 mg adalimumaba u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), a 40 mg dve nedelje kasnije. U 4. nedelji pacijenti su randomizovani u grupe koje su primale 40 mg adalimumaba svake nedelje, 40 mg adalimumaba svake druge nedelje ili placebo tokom 56 nedelja. Pacijenti sa kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI ≥ 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 14.

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

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

Sve p-vrednosti odnose se na poređenje adalimumaba i placeba

*p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

Tabela 15. 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 \geq 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 \geq 90 dana ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

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

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

^a samo oni koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među pacijentima koji u 4. nedelji nisu imali klinički odgovor, 43% pacijenata koji su primali adalimumab 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. nedelje. Produženje terapije duže od 12 nedelja nije dalo bolji klinički rezultat (videti odeljak 4.2).

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

Kvalitet života

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

Ulcerozni kolitis

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

U studiji UC-I, 390 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizovano da primi ili placebo u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i posle 2 nedelje, odnosno adalimumab 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 80 mg posle 2 nedelje, ili adalimumab 80 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 40 mg

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

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

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

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

Tabela 16. 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 steroida ≥ 90 dana ^a	6%	13%*
	(N=140)	(N=150)
8. i 52. nedelja		
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

$\geq 30\%$ uz smanjenje subskora rektalnog krvarenja ($RBS \geq 1$) ili apsolutne vrednosti RBS od 0 ili 1;

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

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

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

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

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

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

Stopa hospitalizacija

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

Kvalitet života

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

Uveitis

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivani su kod odraslih pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući pacijente sa izolovanim anteriornim uveitisom, u dva randomizovana, dvostruko maskirana, 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 postepeno 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 postepeno smanjivanje doze i potpuni prestanak primene kortikosteroida do 19. nedelje.

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

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

Klinički odgovor

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

Tabela 17. Vreme do neuspeha lečenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Lečenje	N	Neuspeh N (%)	Medijana vremena do neuspeha (meseci)	HR ^a	95% CI za HR ^a	p-vrednost ^b
Vreme do neuspeha lečenja u 6. nedelji ili nakon toga u ispitivanju UV I						
primarna analiza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--

adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vreme do neuspeha lečenja u 2. nedelji ili nakon toga u ispitivanju UV II						
primarna analiza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

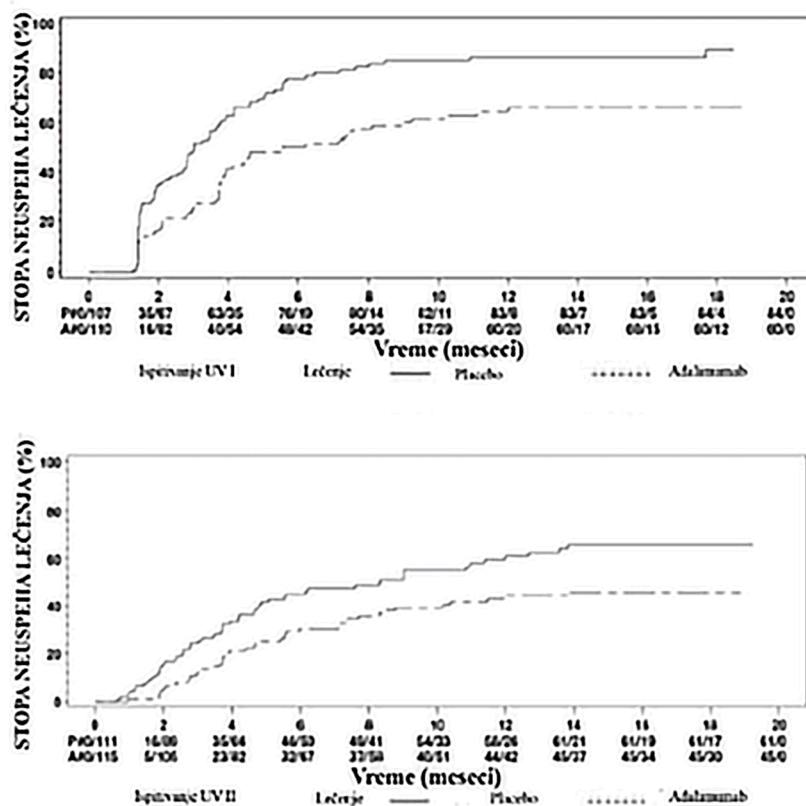
Napomena: Neuspeh lečenja u 6. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV I), odnosno u 2. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspeh lečenja bili su cenzurisani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab u odnosu na 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 1: *Kaplan-Meier*-ove krive koje sažeto prikazuju vreme do neuspeha lečenja u 6. nedelji ili nakon toga (ispitivanje UV I) odnosno u 2. nedelji ili nakon toga (ispitivanje UV II)



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

U ispitivanju UV I primećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspeha lečenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponente brojačano bile u korist adalimumaba.

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

Kvalitet života

U oba klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 su se određivali ishodi s obzirom na funkcionisanje povezano sa vidom koje su prijavljivali pacijenti. Većina podrezultata brojačano 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, kao i za opšti vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Efekti povezani sa vidom koji nisu brojačano išli u prilog adalimumabu bili su efekti na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno efekti na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Imunogenost

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

Pedijatrijska populacija

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa) kod adolescenata

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

Crohn-ova bolest kod dece

Adalimumab je ispitivan u multicentričnoj, randomizovanoj, duplo-slepoj kliničkoj studiji, dizajniranoj za evaluaciju efikasnosti i bezbednosti indukciono terapije i terapije održavanja, u dozi koja zavisi od telesne mase (< 40 kg ili ≥ 40 kg) kod 192 pedijatrijska ispitanika, uzrasta između (i uključujući) 6 i 17 godina, sa umerenim do teškim oblikom Crohn-ove bolesti, definisanim rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohn-ove bolesti kod dece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI*) >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 ≥ 40 kg primili su 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 80 mg nakon dve nedelje, a ispitanici sa telesnom masom < 40 kg primili su 80 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 40 mg nakon dve nedelje.

U 4. nedelji 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 18.

Tabela 18. Terapija održavanja

Telesna masa pacijenta	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svake druge nedelje	20 mg svake druge nedelje
≥ 40 kg	20 mg svake druge nedelje	40 mg svake druge nedelje

Rezultati efikasnosti

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

Klinička remisija i klinički odgovor (definisani kao redukcija PCDAI skora za najmanje 15 bodova od početne vrednosti) prikazani su u Tabeli 19. Stepenn prekida upotrebe kortikosteroida i imunomodulatora prikazan je u Tabeli 20.

Tabela 19. Pedijatrijska CD studija PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza: 40/20 mg svake druge 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
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
Nedelja 52			
Klinička remisija	33,3%	23,2%	0,100
Klinički odgovor	41,9%	28,4%	0,038

*p vrednost poređenja standardne doze u odnosu na nisku dozu

Tabela 20. 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-vrednost ¹
Prekid kortikosteroida	N=33	N=38	
26. nedelja	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	

26. nedelja	46,7%	38,1%	0,608
52. nedelja	40,0%	23,8%	0,303

¹ p vrednost za standardnu dozu u odnosu na nisku dozu

² imunosupresivna terapija mogla je biti prekinuta samo u 26. nedelji ili nakon 26 nedelje 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 26. nedelji i u 52. nedelji.

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

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

Ulcerozni kolitis kod dece

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

U indukcionom periodu studije, 77 bolesnika je randomizovano u odnosu 3:2 da primaju dvostruko slepi tretman adalimumabom sa indukcionom dozom od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*) i 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji; ili dozom indukcije od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), placebo u 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji. Obe grupe su primale 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. i 6. nedelji. Nakon izmene i dopune dizajna studije, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcionu period studije primilo je otvoreno lečenje adalimumabom u induktivnoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji.

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

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

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

Rezultati efikasnosti

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

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

Tabela 21. Klinička remisija po PMS nakon 8 nedelja

	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, <i>Week 0</i>) / placebo u 1. nedelji N=30	Adalimumab^{b,c} Maksimalno 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, <i>Week 0</i>), i 1. nedelji N=47
Klinička remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), placebo u 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno od 80 mg) u 2. nedelji

^c Ne uključujući otvorenu indukcionu dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 1. nedelji i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji

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

Napomena 2: Smatralo se da pacijenti sa nedostajućim vrednostima u 8. nedelji nisu ispunili cilj

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

Tabela 22: Rezultati efikasnosti u 52.nedelji

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

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

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

^c Kod pacijenata koji su istovremeno primali kortikosteroide na početku

Napomena: Pacijenti sa nedostajućim vrednostima u 52. nedelji ili koji su randomizovani na terapiju reindukcije ili terapiju održavanja smatrani su onima koji nisu dostigli odgovor u 52. nedelji

Dotadne istraživačke mere efikasnosti uključivale su klinički odgovor prema indeksu aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index* - PUCAI) (definisana kao smanjenje rezultata PUCAI \geq 20 poena u odnosu na početne vrednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI (definisana kao PUCAI $<$ 10) u 8. i 52. nedelji (Tabela 23).

Tabela 23: Rezultati istraživačkih mera ishoda prema PUCAI

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

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, Week 0), placebo u 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. nedelji

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, Week 0) i 1. nedelji, i 1,2 mg/kg (maksimalno od 80 mg) u 2. nedelji

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

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

^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje

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

Napomena 2: Smatralo se da pacijenti sa nedostajućim vrednostima u 8. nedelji nisu ispunili krajnje ciljeve

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

Među bolesnicima koji su lečeni lekom adalimumab i koji su primili ponovno indukcijsko lečenje tokom perioda održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema FMS u 52. Nedelji.

Kvalitet života

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

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrednosti je primećeno za grupe lečene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa telesne mase (BMI) u odnosu na početnu vrednost je primećeno za ispitanike na visokoj dozi održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/ kg) svake nedelje.

Pedijatrijski uveitis

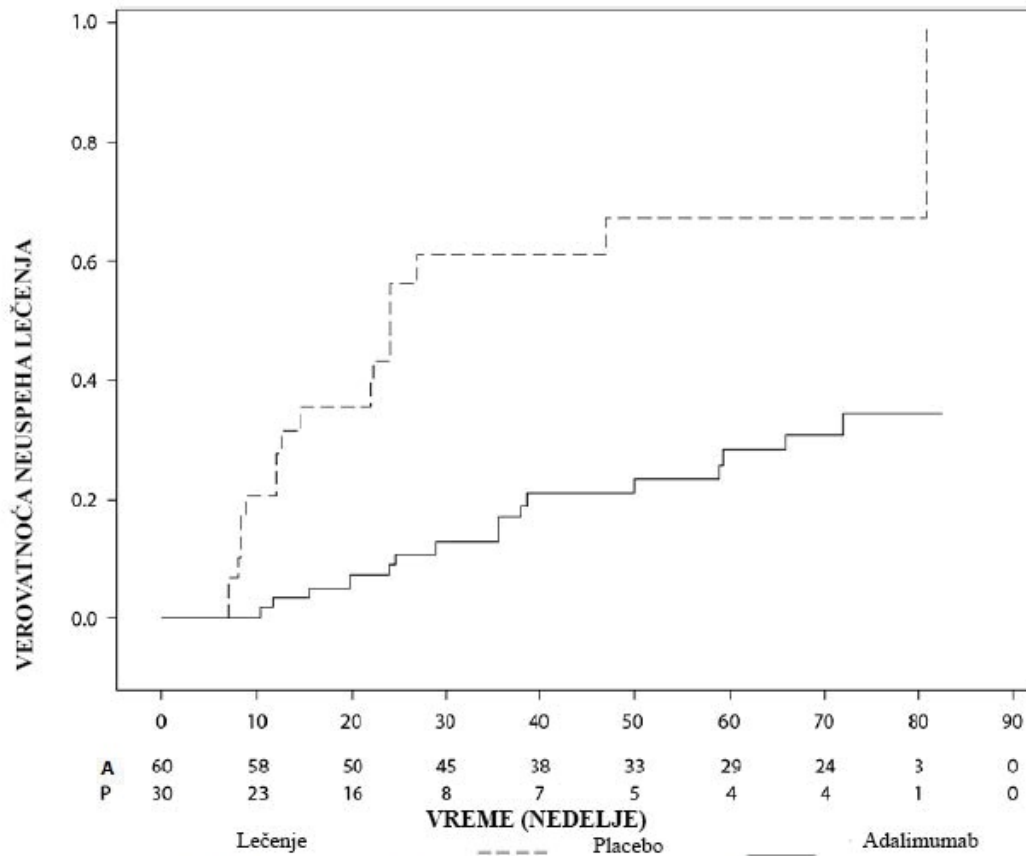
Bezbednost i efikasnost adalimumaba ocenjivale su se u randomizovanom, dvostruko maskiranom, kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 90 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan sa JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12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

Primarni parametar praćenja 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 očnih bolesti ili pogoršanje propratnih očnih bolesti, nedopuštena istovremena primena drugih lekova, kao i prekid lečenja na duži period.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odložio vreme do neuspeha lečenja u odnosu na placebo (videti Sliku 2, $P < 0,0001$ iz log-rank testa). Medijana vremena do neuspeha lečenja iznosio je 24,1 nedelju kod ispitanika koji su primali placebo, dok se kod ispitanika lečenih adalimumabom medijana vremena do neuspeha lečenja nije mogao proceniti jer je do neuspeha lečenja došlo kod manje od polovine tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspeha lečenja za 75% u odnosu na placebo, što pokazuje odnos rizika (engl. *Hazard ratio*) ($HR (= 0,25 [95\% CI: 0,12; 0,49])$).

Slika 2: Kaplan-Meier-ove krive koje sažeto prikazuju vreme do neuspeha lečenja u ispitivanju lečenja uveitisa kod dece



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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Nakon supkutane primene pojedinačne doze od 40 mg, adalimumab se sporo resorbuje i raspodeljuje, a maksimalne koncentracije u serumu postižu se približno 5 dana nakon primene. Prosečna apsolutna bioraspoloživost adalimumaba je procenjena u tri studije sprovedene sa referentnim proizvodom 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 (V_{ss}) u opsegu od 5 do 6 litara i srednje poluvreme eliminacije u terminalnoj fazi iznosilo je približno dve nedelje. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tečnosti kod nekoliko pacijenata sa reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96% koncentracije u serumu.

Nakon supkutane primene adalimumaba u dozi od 40 mg svake druge nedelje kod odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritisom (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 istovremenu primenu metotreksata). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom srazmerno dozi nakon supkutane primene 20, 40 i 80 mg svake dve nedelje, odnosno svake nedelje.

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 primene adalimumaba u dozi od 160 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i 80 mg u 2. nedelji kod odraslih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa*), 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. nedelje iznosila je približno 8 do 10 mikrograma/mL.

Izloženost adalimumabu kod adolescentnih pacijenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda (*hidradenitis suppurativa*) predviđena je uz pomoć farmakokinetičkog modelovanja i simulacije na osnovu farmakokinetike u drugim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, *Crohn*-ova bolest kod dece i artritis povezan sa entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente sa gnojnim zapaljenjem znojnih 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 udarne doze od 80 mg adalimumaba u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*) i zatim 40 mg adalimumaba u drugoj nedelji postignute su najniže koncentracije adalimumaba u serumu od oko 5,5 mikrograma/mL. Nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*) praćene dozom od 80 mg adalimumaba u drugoj nedelji postignute su najniže koncentracije adalimumaba u serumu od oko 12 mikrograma/mL tokom perioda indukcije. Kod pacijenata sa *Crohn*-ovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg adalimumaba svake druge nedelje prosečna najniža koncentracija adalimumaba u serumu bila je oko 7 mikrograma/mL.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom *Crohn*-ove bolesti, indukciona doza u otvorenoj studiji bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), i drugoj nedelji, u zavisnosti od granične vrednosti za telesnu masu od 40 kg. U 4. nedelji, pacijenti su randomizovani 1:1, da bi primali ili standardnu dozu (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 pacijenata koji su ostali na svojoj randomizovanoj terapiji, prosečne koncentracije (\pm SD) 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 pacijenata kod kojih je doza povećana sa svake dve nedelje na svaku nedelju, prosečna koncentracija (\pm SD) 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 pacijenata sa ulceroznim kolitisom nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*) i druge doze od 80 mg adalimumaba u drugoj nedelji postignute su najniže koncentracije adalimumaba u serumu od oko 12 mikrograma/mL. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge nedelje, srednja vrednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8 mikrograma/mL.

Nakon supkutane primene doze prilagođene telesnoj masi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake druge nedelje pedijatrijskim pacijentima sa ulceroznim kolitisom, srednja minimalna koncentracija adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u serumu bila je $5,01 \pm 3,28$ mg/mL u 52. nedelji. Za pacijente koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svake nedelje, srednja (\pm SD) minimalna

koncentracija adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže u serumu bila je $15,7 \pm 5,60$ mg/mL u 52. nedelji.

Kod odraslih pacijenata sa uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u početnoj nedelji (označena kao nulta nedelja, *Week 0*), 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 drugim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, *Crohn*-ova bolest kod dece i artritis povezan sa entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primene udarne doze kod dece uzrasta < 6 godina. Predviđene izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacionim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim modelovanjem i simulacijom predviđena je uporediva izloženost adalimumabu i efikasnost kod pacijenata lečenih sa 80 mg svake druge nedelje i onih lečenih sa 40 mg svake nedelje (uključujući odrasle pacijente s reumatoidnim artritisom, gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, ulceroznim kolitisom, *Crohn*-ovom bolešću ili psorijazom, pacijente sa adolescentnim gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda, i pedijatrijske pacijente ≥ 40 kg sa *Crohn*-ovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na terapiju u pedijatrijskoj populaciji

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

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

Eliminacija

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

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

Usled nedostatka studija kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim proizvodima.

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.
Čuvajte napunjeni injekcioni špric u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Pojedinačni napunjeni injekcioni špric se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C tokom perioda do 14 dana. Napunjeni injekcioni špric mora biti odbačen ukoliko se ne iskoristi u periodu od 14 dana.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je 0,8 mL rastvora za injekciju u napunjenom injekcionom špricu od stakla tipa I, sa pričvršćenom iglom veličine 29 G, proširenim držačima za prste i zaštitnikom za iglu i čepom klipa (bromobutil guma).
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjena injekciona šprica upakovana u PVC/PE blister, sa 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

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

HEMOFARM AD VRŠAC,
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04144-22-001

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

Datum prve dozvole: 31.05.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2023.