

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

AMGEVITA, 20 mg/0,4mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
AMGEVITA, 40 mg/0,8mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
AMGEVITA, 40 mg/0,8mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: adalimumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek AMGEVITA, 20 mg/0,4mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Jedan jednodozni napunjen injekcioni špric sadrži 20 mg adalimumaba u 0,4 mL (50 mg/mL) rastvora.

Lek AMGEVITA, 40 mg/0,8mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Jedan jednodozni napunjen injekcioni špric sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 mL (50 mg/mL) rastvora.

Lek AMGEVITA, 40 mg/0,8mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu
Jedan jednodozni napunjen injekcioni pen sadrži 40 mg adalimumaba u 0,8 mL (50 mg/mL) rastvora.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko antitelo, proizvedeno u ćelijama jajnika kineskog hrčka.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

AMGEVITA, 20 mg/0,4mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
AMGEVITA, 40 mg/0,8mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
AMGEVITA, 40 mg/0,8mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

Bistar i bezbojan do slabo žut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

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

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

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

Lek AMGEVITA smanjuje brzinu progresije oštećenja zglobova, što je radiološki potvrđeno, i poboljšava fizičku funkciju, kada se daje u kombinaciji sa metotreksatom.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Lek AMGEVITA, u kombinaciji sa metotreksatom, je indikovano za terapiju aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, kod pacijenata uzrasta od 2 ili više godina, kod kojih odgovor na jedan ili više antireumatskih lekova koji modifikuju tok bolesti (engl. *Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug*, DMARDs) nije bio zadovoljavajući. Lek AMGEVITA se može primeniti kao monoterapija u slučajevima kada pacijenti ne podnose metotreksat ili kada se kontinuiranom primenom metotreksata ne postiže zadovoljavajući terapijski odgovor (za efikasnost monoterapije videti odeljak 5.1). Adalimumab nije ispitivan kod pacijenata mlađih od 2 godine.

Artritis povezan sa entezitisom

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

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozirajući spondilitis (AS)

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS

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

Psorijazni artritis

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

Psorijaza

Lek AMGEVITA je indikovano za terapiju umerene do teške hronične plak psorijaze kod odraslih pacijenata koji su kandidati za sistemska terapija.

Plak psorijaza kod dece

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

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Lek AMGEVITA je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) kod odraslih i adolescenata uzrasta od 12 godina kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko lečenje gnojnog hidradenitisa (videti odeljke 5.1 i 5.2).

Kronova bolest

Lek AMGEVITA je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivne Kronove 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 na pomenute terapije.

Pedijatrijski oblik Kronove bolesti

Lek AMGEVITA je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 ili više godina), kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor konvencionalnom terapijom, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i lečenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom, ili kod pacijenata kod kojih postoji intolerancija ili kontraindikacija za primenu pomenute terapije.

Ulcerozni kolitis

Lek AMGEVITA 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 pomenute terapije.

Uveitis

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

Uveitis kod dece

Lek AMGEVITA je indikovano za lečenje pedijatrijskog hroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa kod pacijenata uzrasta od 2 godine i starijih kod kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju ili kod kojih konvencionalna terapija nije prikladna.

4.2. Doziranje i način primene

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

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

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza leka AMGEVITA za odrasle pacijente sa reumatoidnim artritismom je 40 mg adalimumaba, a primenjuje se svake druge nedelje, kao jednokratna doza supkutanom injekcijom. Za vreme lečenja lekom AMGEVITA treba nastaviti primenu metotreksata.

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

U slučaju monoterapije, kod nekih pacijenata kod kojih je došlo do slabljenja odgovora na lečenje lekom AMGEVITA 40 mg svake druge nedelje može biti korisno da se poveća doziranje adalimumaba na 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje.

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

Prekid terapije

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

Pri ponovnom uvođenju leka AMGEVITA nakon prekida terapije tokom 70 dana ili duže dolazi do istovetnog kliničkog odgovora i sličnog bezbednosnog profila kao i pre prekida terapije.

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

Preporučena doza leka AMGEVITA za odrasle pacijente sa ankilozirajućim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiografskog dokaza AS i pacijente sa psorijaznim artritismom je 40 mg adalimumaba svake druge nedelje, koja se daje kao jednokratna doza putem supkutane injekcije.

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

Psorijaza

Preporučeno doziranje leka AMGEVITA za odrasle pacijente je inicijalna doza od 80 mg supkutano, a zatim 40 mg supkutano svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon početne doze.

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

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

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja leka AMGEVITA za odrasle pacijente sa gnojnim hidradenitisom je početna doza od 160 mg prvog dana (primenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dve injekcije od 40 mg na dan tokom dva uzastopna dana), nakon koje sledi doza od 80 mg dve nedelje kasnije, 15. dana (primenjena kao dve injekcije od 40 mg u jednom danu). Dve nedelje kasnije (29. dan) lečenje se nastavlja dozom od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje (primenjena kao dve injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, primena antibiotika može se nastaviti i tokom lečenja lekom AMGEVITA. Preporučuje se da pacijent tokom lečenja lekom AMGEVITA svakodnevno koristi lokalni antiseptički rastvor za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

Ako lečenje treba privremeno prekinuti, lek AMGEVITA se kasnije može ponovno uvesti dozom od 40 mg svake nedelje ili 80 mg svake druge nedelje (videti odeljak 5.1).

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

Kronova bolest

Preporučena indukciona doza leka AMGEVITA kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim oblikom aktivne Kronove bolesti je 80 mg na početku lečenja – nedelja 0, nakon čega se primenjuje doza od 40 mg u nedelji 2. U slučaju da postoji potreba za bržim terapijskim odgovorom, lečenje se može započeti dozom od 160 mg u nedelji 0 (primenjenom kao četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dve injekcije od 40 mg dnevno tokom dva uzastopna dana), a zatim u nedelji 2 treba dati dozu od 80 mg (primenjenom kao dve injekcije od 40 mg u jednom danu). Pri tome treba imati u vidu veći rizik od pojave neželjenih dejstava tokom indukcionog lečenja.

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

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

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

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

Ulcerozni kolitis

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

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

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

Klinički odgovor se obično postiže tokom 2-8 nedelja terapije. U slučaju da nakon ovog perioda nema kliničkog odgovora, lečenje lekom AMGEVITA ne treba nastaviti.

Uveitis

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

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

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

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

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

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

Tabela 1. Doza leka AMGEVITA za pacijente sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

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

Klinički odgovor se obično postiže tokom 12 nedelja lečenja. Nastavak terapije treba pažljivo razmotriti ukoliko pacijent ne odgovori u ovom vremenskom periodu.

Nema relevantne primene adalimumaba kod dece uzrasta ispod 2 godine u ovoj indikaciji.

Artritis povezan sa entezitisom

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

Tabela 2. Doza leka AMGEVITA za pacijente sa artritismom povezanim sa entezitisom

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

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

Plak psorijaza kod dece

Preporučena doza leka AMGEVITA za pacijente sa plak psorijazom uzrasta od 4 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (videti tabelu 3). Lek AMGEVITA se primenjuje supkutanom injekcijom.

Tabela 3. Doza leka AMGEVITA za pedijatrijske pacijente sa plak psorijazom

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

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

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

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

Nema relevantne primene adalimumaba kod dece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Adolescentni gnojni hidradenitis (u urastu od 12 i više godina, telesne mase najmanje 30 kg)

Nisu sprovedena klinička ispitivanja s adalimumabom kod adolescenata sa gnojnim hidradenitisom. Doziranje leka AMGEVITA kod ovih pacijenata utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (videti odeljak 5.2).

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

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

Ako je potrebno, primena antibiotika može se nastaviti i tokom lečenja lekom AMGEVITA. Preporučuje se da pacijent tokom lečenja lekom AMGEVITA svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tečnost za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

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

Potrebno je periodično ocenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog lečenja (videti podatke za odrasle

u odeljku 5.1).

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

Pedijatrijski oblik Kronove bolesti

Preporučena doza leka AMGEVITA za pacijente sa Kronovom bolesti uzrasta od 6 do 17 godina određuje se na osnovu telesne mase (videti tabelu 4). Lek AMGEVITA se primenjuje supkutanom injekcijom.

Tabela 4. Doza leka AMGEVITA za pedijatrijske pacijente sa Kronovom bolešću

Telesna masa pacijenta	Inicijalna doza	Doza održavanja počevši od 4. nedelje
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 40 mg u nedelji 0 i 20 mg u drugoj nedelji <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na lečenje, imajući u vidu da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primene veće inicijalne doze, može se primeniti sledeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none">• 80 mg u nedelji 0 i 40 mg u drugoj nedelji	20 mg svake druge nedelje
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none">• 80 mg u nedelji 0 i 40 mg u drugoj nedelji <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na lečenje, imajući u vidu da rizik od neželjenih dejstava može biti veći kod primene veće inicijalne doze, može se primeniti sledeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none">• 160 mg u nedelji 0 i 80 mg u drugoj nedelji	40 mg svake druge nedelje

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

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

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

Nema relevantnih podataka o korišćenju adalimumaba kod dece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Uveitis kod dece

Preporučena doza leka AMGEVITA za pedijatrijske pacijente sa uveitisom urasta od 2 i više godina određuje se na osnovu telesne mase (videti tabelu 5). Lek AMGEVITA se primenjuje supkutanom injekcijom.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom, nema dovoljno podataka o iskustvima u lečenju lekom AMGEVITA bez istovremenog lečenja metotreksatom.

Tabela 5. Doza leka AMGEVITA za pedijatrijske pacijente sa uveitisom

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

Kad se uvodi lečenje lekom AMGEVITA može se primeniti udarna doza od 40 mg kod pacijenata telesne

mase < 30 kg ili 80 mg kod pacijenata telesne mase \geq 30 kg nedelju dana pre početka terapije održavanja. Nisu dostupni klinički podaci o primeni udarne doze leka AMGEVITA kod dece uzrasta od < 6 godina (videti odeljak 5.2).

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

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

Ulcerozni kolitis kod dece

Bezbednost i efikasnost adalimumaba kod dece uzrasta od 4 do 17 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Nema relevantne primene adalimumaba kod dece mlađe od 4 godine za ovu indikaciju.

Psorijazni artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozirajući spondilitis

Nema relevantne primene adalimumaba kod dece za indikacije ankilozirajući spondilitis i psorijazni artritis.

Način primene

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

4.3. Kontraindikacije

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

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Praćenje

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

Infekcije

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

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

Potrebno je brižljivo pratiti i kompletno dijagnostički evaluirati stanje pacijenata koji razviju novu infekciju tokom lečenja lekom AMGEVITA. Ukoliko kod pacijenta dođe do razvoja nove teške infekcije ili sepse, potrebno je prekinuti primenu leka AMGEVITA i započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antigljivičnu terapiju, sve dok ta infekcija ne bude pod kontrolom. Potrebno je da lekar bude na oprezu kada razmatra upotrebu leka AMGEVITA kod pacijenata sa rekurentnim infekcijama u istoriji bolesti ili kod pacijenata koji

imaju oboljenje koje može predisponirati nastanak infekcija, uključujući i istovremenu primenu imunosupresiva.

Teške infekcije

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

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

Tuberkuloza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ostale oportunističke infekcije

Prilikom primene adalimumaba, bilo je izveštaja o oportunističkim infekcijama, uključujući invazivne gljivične infekcije. Budući da ove infekcije nisu uvek bile prepoznate kod pacijenata koji su bili na terapiji antagonistima TNF-a, dolazilo je do kašnjenja u primeni odgovarajuće terapije, što je ponekad imalo za posledicu smrtni ishod.

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

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

Neurološke pojave

Antagonisti TNF-a, uključujući i adalimumab, u retkim slučajevima udruženi su sa pojavom novih ili egzacerbacijom kliničkih simptoma i/ili radiografskim dokazima demijelinizirajućih bolesti centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i perifernih demijelinizirajućih bolesti, uključujući engl. *Guillain–Barré* sindrom. Potrebno je da lekari sa oprezom razmatraju primenu leka AMGEVITA kod pacijenata sa već postojećim ili skoro nastalim demijelinizirajućim oboljenjem centralnog ili perifernog nervnog sistema; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid lečenja lekom AMGEVITA. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja centralnog nervnog sistema. Kod pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba uraditi neurološku procenu pre započinjanja lečenja lekom AMGEVITA i redovno tokom lečenja kako bi se utvrdili ranije prisutni ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema.

Alergijske reakcije

Tokom kliničkih ispitivanja retko su primećene teške alergijske neželjene reakcije povezane sa primenom adalimumaba. Alergijske reakcije blažeg oblika udružene sa primenom adalimumaba su bile povremene učestalosti tokom kliničkih istraživanja. Postoje izveštaji o teškim alergijskim reakcijama, uključujući anafilaksu, nakon primene adalimumaba. Ukoliko dođe do pojave anafilaktičke reakcije ili neke druge teške alergijske reakcije, potrebno je odmah prekinuti sa primenom leka AMGEVITA i započeti odgovarajuću terapiju.

Suva prirodna guma

Poklopac igle napunjenog injekcionog šprica ili pena napravljen je od suve prirodne gume (derivat lateksa) koja može prouzrokovati alergijske reakcije.

Imunosupresija

U studiji na 64 pacijenta sa reumatoidnim artritismom na terapiji adalimumabom, nije bilo pojave smanjenja reakcija preosetljivosti kasnog tipa, smanjenja koncentracije imunoglobulina ili promene broja efektnih T-i, B-ćelija, NK-ćelija, monocita/makrofaga i neutrofila.

Maligne i limfoproliferativne bolesti

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

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

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

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

Sve pacijente, a naročito one koji su u istoriji bolesti bili izloženi ekstenzivnoj imunosupresivnoj terapiji ili pacijente sa psorijazom koji su lečeni PUVA terapijom, treba pregledati na prisustvo nemelanomskog karcinoma kože pre i tokom terapije lekom AMGEVITA. Takođe su prijavljeni slučajevi melanoma i karcinoma Merkelovih ćelija kod pacijenata lečenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (videti odeljak 4.8).

U eksplorativnoj kliničkoj studiji koja je ispitivala primenu drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP), zabeležena je pojava maligniteta, naročito pluća ili glave i vrata, kod pacijenata lečenih infliksimabom u poređenju sa kontrolnim pacijentima. Anamnestički podaci pokazuju da su svi pacijenti bili teški pušači. Prema tome, potreban je oprez kada se koristi bilo koji TNF-antagonist kod pacijenata sa HOBP, kao i kod pacijenata sa povećanim rizikom od pojave maligniteta zbog teškog pušenja opisanog u istoriji bolesti.

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

Hematološke reakcije

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

Vakcinacije

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

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

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

Kongestivna srčana insuficijencija

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

Autoimunski procesi

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

Istovremena primena bioloških DMARDs ili TNF-antagonista

U kliničkim studijama su pri istovremenoj upotrebi anakinre i drugog antagoniste TNF-a, etanercepta, primećene teške infekcije, a da nije bilo dodatne kliničke koristi u poređenju sa monoterapijom etanerceptom. Usled prirode neželjenih dejstava primećenih pri kombinaciji etanercepta i anakinre, slične toksičnosti mogu nastati i kada se kombinuju anakinra i drugi antagonisti TNF-a. Iz tih razloga ne preporučuje se kombinacija leka AMGEVITA i anakinre (videti odeljak 4.5).

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

Hirurške intervencije

Ograničeno je iskustvo o bezbednosti hirurških intervencija kod pacijenata na terapiji adalimumabom. Potrebno je uzeti u obzir dugo poluvreme eliminacije adalimumaba pre planiranja hirurške intervencije. Potrebno je pažljivo pratiti stanje pacijenta koji je na terapiji lekom AMGEVITA, a treba da se podvrgne hirurškoj intervenciji, zbog moguće pojave infekcija, potrebno je preduzeti odgovarajuće preventivne mere. Ograničeni su podaci o bezbednosti pacijenata koji se podvrgnu artroplastici dok su na terapiji adalimumabom.

Opstrukcija tankog creva

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

Stariji pacijenti

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

Pedijatrijska populacija

Videti prethodno navedeni deo 'Vakcinacije'.

Pomoćne supstance sa potvrđenim delovanjem

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 uzimali adalimumab kao monoterapiju i kod pacijenata koji su ga uzimali istovremeno sa metotreksatom. Stvaranje antitela je bilo manje kada se adalimumab davao zajedno sa metotreksatom u poređenju sa monoterapijom. Primena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem antitela i povećanim klirensom i smanjenom efikasnošću adalimumaba (videti odeljak 5.1).

Kombinacija leka AMGEVITA i anakinre se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 'Istovremena primena bioloških DMARDs ili TNF-antagonista').

Kombinacija leka AMGEVITA i abatacepta se ne preporučuje (videti odeljak 4.4 'Istovremena primena bioloških DMARDs ili TNF-antagonista').

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

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

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su se završile rođenjem živog deteta s 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 s reumatoidnim artritisom ili Kronovom bolešću koje su bile na terapiji adalimumabom najmanje tokom prvog trimestra, 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Kronovom bolešću koje nisu bile na terapiji adalimumabom. Primarna mera ishoda bila je prevalencija velikih (*major*) urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim detetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7%) među ženama koje su bile na terapiji adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8%) među ženama s reumatoidnim artritisom koje nisu bile na terapiji (neprilagođen OR: 1,31; 95% CI: 0,38 - 4,52) te 16/152 (10,5%) među ženama koje su bile na terapiji adalimumabom koje su imale Kronovu bolest i 3/32 (9,4%) među ženama s Kronovom bolešću koje nisu primale terapiju (neprilagođen OR: 1,14; 95% CI: 0,31 - 4,16). Prilagođen OR (kod koga su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95% CI: 0,45 - 2,73) za reumatoidni artritis i Kronovu 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 (*minor*) urođene mane, prevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvo rođeno novorođenče ni malignu bolest. Na interpretaciju podataka mogu uticati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

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

Zbog inhibicije TNF α , adalimumab primenjen tokom trudnoće mogao bi uticati na normalan imuni odgovor novorođenčeta. AMGEVITA se tokom trudnoće sme primenjivati samo ako baš neophodno.

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

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mleko u vrlo maloj koncentraciji te 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 te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se efekti na dojenje novorođenčad/odojčad. Stoga se lek AMGEVITA može primenjivati tokom dojenja.

Plodnost

Pretklinički podaci o uticaju adalimumaba na fertilitet nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Adalimumab je ispitivan na 9506 pacijenata u pivotalnim kontrolisanim i otvorenim studijama u trajanju do 60 meseci ili duže. Ove studije su uključile pacijente koji kraće ili duže vreme boluju od reumatoidnog artritisa, pacijente obolele od juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa i artritisa povezanog sa entezitisom), kao i pacijente sa aksijalnim spondiloartritisom (ankilozirajućim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS), psorijaznim artritisom, Kronovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom.

Pivotalne kontrolisane studije uključivale su 6089 pacijenata koji su primali adalimumab i 3801 pacijenta koji su primali placebo ili aktivni komparator za vreme kontrolisanog perioda.

Odnos pacijenata koji su prekinuli lečenje zbog pojave neželjenih dejstava u dvostruko-slepim, kontrolisanim pivotalnim studijama iznosio je 5,9% kod pacijenata koji su primali adalimumab i 5,4% kod pacijenata u kontrolnoj grupi.

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

Tokom primene adalimumaba prijavljena su teška neželjena dejstva. Antagonisti TNF-a, kao što je lek AMGEVITA, utiču na imunski sistem i njihova primena može uticati na odbranu organizma od infekcija i karcinoma.

Infekcije sa smrtnim ishodom i infekcije koje ugrožavaju život (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), HBV reaktivacija i različiti maligniteti (uključujući leukemiju, limfom i HSTCL) prijavljeni su tokom primene adalimumaba.

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

Pedijatrijska populacija

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeća lista neželjenih reakcija zasnovana je na iskustvu iz kliničkih studija i na postmarketinškom iskustvu, a neželjena dejstva su prikazana po sistemima 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 (učestalost ne može biti procenjena iz dostupnih podataka) u tabeli 6. U okviru svake grupe za određenu učestalost, neželjena dejstva su navedena od teških do blagih. 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 6. Neželjene reakcije

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije*	veoma često	infekcije respiratornog trakta (uključujući infekcije donjih i gornjih disajnih puteva, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i grip), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne duplje (uključujući herpes simpleks, herpes usne duplje i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog trakta (uključujući vulvovaginalne mikoze), 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, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih ćelija), benigne neoplazme
	povremeno	limfom**, neoplazme solidnih organa (uključujući kancer dojke, neoplazme na plućima i štitastoj žlezdi), melanom**
	retko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-ćelijski limfom ¹⁾ karcinom Merkelovih ćelija (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾
Poremećaji krvi i limfnog sistema*	veoma često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	povremeno	idiopatska trombocitopenijska purpura
	retko	pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema*	često	preosetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	povremeno	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	retko	anafilaksa ¹⁾
Poremećaji metabolizma i ishrane	veoma često	povećan nivo lipida
	često	hipokalijemija, povećane vrednosti mokraćne kiseline, poremećaj koncentracije natrijuma u krvi, hipokalcemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidratacija
Psihijatrijski poremećaji	često	promene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesаница
Poremećaji nervnog sistema*	veoma često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korena nerva
	povremeno	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	retko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, <i>Guillain-Barré</i> sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, otok oka
	povremeno	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	povremeno	gubitak sluha,

		tinitus
Kardiološki poremećaji*	često	tahikardija
	povremeno	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivna srčana insuficijencija
	retko	srčani zastoj
Vaskularni poremećaji	često	hipertenzija, crvenilo lica, hematomi
	povremeno	aneurizma aorte, vaskularna arterijska okluzija, tromboflebitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji*	često	astma, dispneja, kašalj
	povremeno	plućna embolija ¹⁾ , intersticijalna bolest pluća, hronična opstruktivna bolest pluća, pneumonitis pleuralna efuzija (izliv) ¹⁾
	retko	plućna fibroza ¹⁾
Gastrointestinalni poremećaji	veoma često	abdominalni bol, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u gastrointestinalnom traktu, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolest, <i>sicca</i> sindrom
	povremeno	pankreatitis, disfagija, edem lica
	retko	intestinalna perforacija ¹⁾
Hepatobilijarni poremećaji*	veoma često	povećane vrednosti enzima jetre
	povremeno	holecistitis i holelitijaza, steatoza jetre, 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 ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, povećano stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	povremeno	noćno znojenje, ožiljci
	retko	multiformni eritem ¹⁾ , <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ ,

		kutani vaskulitis ¹⁾ lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	veoma često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje koncentracije kreatin fosfokinaze u krvi)
	povremeno	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	retko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	povremeno	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	povremeno	erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene*	veoma često	reakcije na mestu primene (uključujući eritem na mestu primene)
	često	bol u grudima, edem, pireksija ¹⁾
	povremeno	inflamacija
Ispitivanja*	često	poremećaji koagulacije krvi i krvarenja (uključujući produžavanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoantitela (uključujući pozitivan anti DNK antitela), povećane vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano zarastanje rana

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

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (*Hidradenitis suppurativa*)

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

Uveitis

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

Opis odabranih neželjenih dejstava

Reakcije na mestu primene injekcije

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

Infekcije

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

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

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

Maligne i limfoproliferativne bolesti

U studijama sa adalimumabom kod 249 pedijatrijskih pacijenata, sa juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim sa entezitismom), nisu prijavljivani maligniteti tokom 655,6 pacijent-godina. Takođe, nisu prijavljivani maligniteti u studiji sa adalimumabom sa 192 pedijatrijska pacijenta sa Kronovom 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 sprovedenom na pedijatrijskim pacijentima sa hroničnom plak psorijazom. Maligne bolesti nisu primećene kod 60 pedijatrijskih pacijenata sa izloženošću od 58,4 pacijent-godina u ispitivanju adalimumaba sprovedenom kod pedijatrijskih pacijenata sa uveitisom.

U kontrolisanim delovima pivotalnih adalimumab studija, kod odraslih, koje su trajale bar 12 nedelja kod pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom, ankilozirajućim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiografskog dokaza AS, psorijaznim artritismom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Kronovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primećena je pojava malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske karcinome kože, u učestalosti (interval pouzdanosti 95%) od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 pacijent-godina terapije među 5291 pacijentom lečenim adalimumabom, odnosno 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 pacijent-godina kod 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 karcinoma 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 karcinoma 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 objedine rezultati kontrolisanih delova tih ispitivanja i tekućih i završenih produžetaka studija sa adalimumabom otvorenog tipa prosečnog trajanja 3,3 godina uključujući 6427 pacijenata i preko 26439 pacijent-godina terapije, zabeležena stopa malignih bolesti, isključujući limfome i nemelanomski karcinom kože, iznosi približno 8,5 na 1000 pacijent-godina terapije. Zabeležena stopa nemelanomskih karcinoma kože iznosi približno 9,6 na 1000 pacijent-godina terapije, a limfoma 1,3 na 1000 pacijent-godina terapije.

U postmarketinškim iskustvima od januara 2003. godine do decembra 2010. godine, prevashodno kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, saopštavana stopa maligniteta, isključujući limfome i nemelanomski karcinom kože, iznosi oko 2,7 na 1000 pacijent-godina. Prijavljena stopa nemelanomskih karcinoma kože je iznosila 0,2, a limfoma 0,3 na 1000 pacijent-godina terapije (videti odeljak 4.4).

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

Autoantitela

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

Hepatobilijarni događaji

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 sa adalimumabom u kojima su učestvovali pacijenti sa reumatoidnim artritisom i psorijaznim artritisom, tokom kontrolisanog perioda trajanja ispitivanja od 4 do 104 nedelje, povećanje vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) javilo se kod 3,7% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,6% pacijenata u kontrolnoj grupi.

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima se adalimumab primenjivao kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, uzrasta od 4 do 17 godina, i artritisom povezanim sa entezitisom, uzrasta od 6 do 17 godina, promena vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN je primećena kod 6,1% pacijenata lečenih adalimumabom i 1,3% pacijenata iz kontrolne grupe. Većina ALT promena vrednosti se desila prilikom istovremene upotrebe metotreksata. Promene vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN nisu primećene kod pacijenata u ispitivanju faze 3 sa adalimumabom, sprovedenoj na pacijentima sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom uzrasta od 2 do < 4 godine.

U kontrolisanim ispitivanjima faze 3 u kojima se adalimumab primenjivao kod pacijenata sa Kronovom 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 koji su primali placebo.

U studijama faze 3 kod pedijatrijskih pacijenata sa Kronovom bolešću, u kojima su procenjivani efikasnost i bezbednost dva režima doziranja adalimumaba prilagođeni telesnoj masi posle primene inicijalne doze prilagođene telesnoj masi tokom 52 nedelje lečenja, povećane vrednosti ALT $\geq 3 \times$ GGN su primećene kod 2,6% (5/192) pacijenta 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 (engl. *upper limit of normal*, gornja granica) javilo se kod 1,8% pacijenata koji su primali adalimumab i kod 1,8% pacijenata koji su primali placebo.

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

U kontrolisanim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u 0. nedelji i 80 mg u 2. nedelji, a zatim 40 mg svake nedelje, počevši od 4. nedelje) kod pacijenata sa gnojnim hidradenitisom, 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 nultoj nedelji, nakon kojih slede doze od 40 mg svake druge nedelje, počevši od 1. nedelje) kod odraslih pacijenata sa uveitisom u trajanju od 80 nedelja, sa prosečnom izloženošću od 166,5 dana kod pacijenata lečenih adalimumabom i 105,0 dana kod

pacijenata iz kontrolne grupe, povećanje vrednosti ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabeležena su kod 2,4% pacijenata lečenih adalimumabom i 2,4% pacijenata iz kontrolne grupe.

U svim ispitivanjima, u svim indikacijama, pacijenti sa povećanim vrednostima ALT su bili bez simptoma 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 azatioprin/6-merkaptopurinom

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

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: L04AB04

Lek AMGEVITA je biološki sličan lek.

Mehanizam dejstva

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

Adalimumab, takođe, menja biološki odgovor koji indukuje ili reguliše TNF, uključujući promene u nivou adhezije molekula odgovornih za migraciju leukocita (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1 sa IC₅₀ od 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamski podaci

Nakon lečenja adalimumabom brz pad u vrednostima reaktanta akutne faze zapaljenja (C-reaktivni protein (CRP), brzine sedimentacije eritrocita (ESR)) i serumskih citokina (IL-6) je primećen kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom u poređenju sa početnim vrednostima. Serumске 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 poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, Kronovom bolešću, ulceroznim kolitismom i gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda primećeno je naglo smanjenje vrednosti CRP-a nakon lečenja adalimumabom. Kod pacijenata sa Kronovom 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 je procenjena u 5 randomizovanih, dvostruko slepih i dobro kontrolisanih studija. Neki pacijenti su lečeni i do 120 meseci.

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

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

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

RA studija IV je primarno procenila bezbednost kod 636 pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim reumatoidnim 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 randomizirani na 40 mg adalimumaba ili placeba svake druge nedelje tokom 24 nedelje.

RA studija V je ispitivala 799 odraslih pacijenata koji prvi put primaju metotreksat, sa umerenim do teškim aktivnim ranim reumatoidnim artritismom (prosečno trajanje bolesti manje od 9 meseci). Studija je procenivala efikasnost kombinovane terapije adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje/metotreksat, monoterapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje, i monoterapiju metotreksatom u smanjenju znakova, simptoma i brzine progresije oštećenja zglobova u reumatoidnom

artritisu tokom 104 nedelje. Po završetku prve 104 nedelje, 497 pacijenata uključeno je u otvoreni produžetak studije, u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primenjivao svake dve nedelje tokom perioda do 10 godina.

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

ACR odgovor

Procenat pacijenata lečenih adalimumabom koji su postigli ACR 20, 50 i 70 odgovor je bio stalan tokom RA studija I, II i III. Rezultati primene doze od 40 mg svake druge nedelje su prikazani u tabeli 7.

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

Odgovor	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	ND	ND	ND	ND	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 meseci	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 meseci	ND	ND	ND	ND	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 meseci	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 meseci	ND	ND	ND	ND	4,5%	23,2%

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

^b 40 mg adalimumaba primenjeno svake druge nedelje

^c MTX = metotreksat

** p < 0,01, adalimumab vs. placebo

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

U otvorenoj RA III studiji tokom produženog praćenja stanja pacijenta, većina pacijenata sa postignutim ACR odgovorom održala je odgovor i tokom 10 godina. Od ukupno 207 pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala adalimumab 40 mg svake druge nedelje, 114 pacijenata nastavilo je da prima adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom 5 godina. Među ovim pacijentima, 86 (75,4%) pacijenata imalo je ACR odgovor 20; 72 (63,2%) pacijenta imalo je ACR odgovor 50 i 41 (36%) pacijenata imao je ACR odgovor 70. Od ukupno 207, 81 pacijent je nastavio da prima adalimumab u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom 10 godina. Među ovim pacijentima, 64 (79,0%) pacijenata imalo je ACR odgovor 20; 56 (69,1%) pacijenata imalo je ACR odgovor 50 i 43 (53,1%) pacijenta imalo je ACR odgovor 70.

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

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

U RA studiji V sa pacijentima koji su imali reumatoidni artritis u ranoj fazi, a prethodno nisu primali metotreksat, kombinovana terapija sa adalimumabom i metotreksatom dovela je do bržeg i značajno većeg ACR odgovora u 52. nedelji, nego monoterapija metotreksatom i monoterapija adalimumabom, i odgovor se održavao do 104. nedelje (videti tabelu 8).

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

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

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

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

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

U otvorenom produžetku studije RA V, stope ACR odgovora održale su se tokom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 pacijenta randomizovana da primaju adalimumab u dozi od 40 mg svake dve nedelje, njih 170 je nastavilo lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake druge nedelje tokom 10 godina. Među njima, 154 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 monoterapiju metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju bolesti niske aktivnosti kod pacijenata sa nedavno dijagnostikovanim umerenim do teškim reumatoidnim artritismom. Ovaj odgovor je u obe grupe pacijenata koje su primale monoterapiju bio sličan ($p = 0,447$). Od 342 pacijenta izvorno randomizovanih za monoterapiju lekom adalimumab ili lečenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 pacijenata završilo je 10 godina lečenja adalimumabom. Za 109 od tih pacijenata (63,7%) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiografski odgovor

U RA studiji III, u kojoj su pacijenti koji su primali adalimumab bili sa prosečnim trajanjem reumatoidnog artritisa od približno 11 godina, strukturna oštećenja zglobova su procenjena radiografski i izražena kao promena u modifikovanom ukupnom Sharp skor (modified Total Sharp Score-mTSS) i njegovim komponentama, skor erozija i skor suženja zglobnog prostora (Joint Space Narrowing Score-JSNS). Pacijenti koji su primali kombinovanu terapiju adalimumab/metotreksat pokazali su značajno manju radiografsku progresiju nego pacijenti koji su primali samo metotreksat tokom 6 i 12 meseci (videti tabelu 9).

Podaci iz otvorene produžene RA kliničke studije faze III ukazuju da se smanjenje u brzini progresije strukturnih oštećenja održalo tokom 8 i 10 godina u podgrupi pacijenata. Nakon 8 godina, kod 81 od 207

pacijenata lečenih adalimumabom 40 mg svake druge nedelje rađena je radiografska evaluacija. Među njima, 48 pacijenata je bilo bez progresije strukturnog oštećenja, definisano kao promena mTSS od 0,5 ili manje. Nakon 10 godina, kod 79 od 207 pacijenata lečenih adalimumabom 40 mg svake druge nedelje rađena je radiografska evaluacija. Među njima, 40 pacijenata je bilo bez progresije strukturnog oštećenja, definisano kao promena mTSS od 0,5 ili manje.

Tabela 9. 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
Ukupan Sharp rezultat	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
Rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a Metotreksat

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

^c Zasnovano na analizi poretka

^d Suženje zglobnog prostora

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

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

	MTX n = 257 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95% interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95% interval pouzdanosti)	p- vrednost ^a	p- vrednost ^b	p- vrednost ^c
Ukupan Sharp rezultat	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^a p-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 monoterapije adalimumabom i metotreksat monoterapije korišćenjem *Mann-Whitney* U testa

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

U otvorenom produžetku studije RA V, srednja vrednost promene ukupnog zbira bodova prema modifikovanoj Sharp skali od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 kod pacijenata inicijalno randomizovanih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 kod pacijenata inicijalno randomizovanih za monoterapiju adalimumabom i 3,9 kod pacijenata inicijalno randomizovanih za lečenje kombinacijom leka

adalimumab 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 (*Health Assessment Questionnaire-HAQ*) u četiri originalna, adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja, koja su imala prethodno određen primarni ishod u 52. nedelji RA studije III. Sve doze/režimi doziranja adalimumaba u sve četiri studije pokazuju statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti iz HAQ od početka do 6. meseca u poređenju sa placebom, a i u RA studiji III je isto primećeno u 52. nedelji. Rezultati Kratke Ankete Zdravlja (*Short Form Health Survey-SF-36*) za sve doze/režime doziranja adalimumaba u sve četiri studije podržavaju ovaj nalaz, sa statistički značajnim rezultatima sažetka fizičkih komponenti (*Physical Component Summary-PCS*), kao i statistički značajnim rezultatima bola i vitalnosti za dozu od 40 mg svake druge nedelje. Statistički značajno smanjenje malaksalosti mereno funkcionalnom procenom rezultata terapije hroničnih bolesti (*Functional Assessment of Chronic 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 520 nedelja (120 meseci) otvorenog lečenja. Poboljšanje kvaliteta života je mereno do nedelje 156 (36 meseci) i poboljšanje je održavano do tog vremena.

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

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

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

pJIA I

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju paralelnih grupa sa 171 detetom (uzrasta od 4-17 godina) sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom. U otvorenoj inicijalnoj fazi (*open-label lead in-OL LI*), pacijenti su podeljeni u dve grupe, lečeni metotreksatom i nelečeni metotreksatom. Pacijenti koji su bili u grupi nelečenih metotreksatom su bili ili pacijenti koji nikada nisu primali metotreksat ili su prestali da primaju metotreksat najmanje 2 nedelje pre početka ispitivanja. Pacijenti su primali stabilne doze NSAIL i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dnevno ili maksimalno 10 mg/dnevno). U OL LI fazi svi pacijenti su tokom 16 nedelja primali 24 mg/m² do maksimalnih 40 mg adalimumaba svake druge nedelje. Raspodela pacijenata prema starosnim grupama kao i minimalna, srednja i maksimalna doza primljene u OL LI fazi su prikazani u tabeli 11.

Tabela 11.

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

Uzrasne grupe	Početni broj pacijenata n (%)	Minimalna, srednja i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg

13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg
-----------------	-----------	----------------

Pacijenti sa pedijatrijskim ACR 30 odgovorom u 16. nedelji su randomizovani u dvostruko slepoj (DB) fazi i primali su ili 24 mg/m² do maksimalnih 40 mg adalimumaba ili placebo svake druge nedelje tokom dodatne 32 nedelje ili do ponovnog aktiviranja bolesti. Reaktivacija bolesti je definisana kao pogoršanje $\geq 30\%$ od početnog stanja u ≥ 3 od 6 pedijatrijskih ACR glavnih kriterijuma, ≥ 2 aktivna zgloba, i poboljšanju $> 30\%$ u ne više od 1 od 6 kriterijuma. Nakon 32 nedelje ili usled reaktivacije bolesti, pacijenti su uključivani u otvorenu produženu fazu kliničkog ispitivanja.

Tabela 12. Pedijatrijski ACR 30 odgovor u studiji sa JIA

Grupa	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Otvorena inicijalna OL-LI 16 nedelja				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Rezultat efikasnosti				
Dvostruko slepa – 32 nedelje	Adalimumab/MTX (N = 38)	Placebo/MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Reaktivacija bolesti pri kraju perioda od 32 nedelja ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^c
Medijana vremena do reaktivacije bolesti	> 32 nedelje	20 nedelja	> 32 nedelje	14 nedelja

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

^b p = 0,015

^c p = 0,031

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

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

pJIA II

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u otvorenoj, multicentričnoj studiji sa 32 deteta (uzrasta od 2 do manje od 4 godine ili uzrasta 4 i iznad 4 godine, telesne mase < 15 kg) sa umerenim do teškim aktivnim poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom. Pacijenti su primali adalimumab u dozi od 24 mg/m² telesne površine (*body surface area*-BSA) do maksimalnih 20 mg svake druge nedelje kao pojedinačnu dozu, supkutanom injekcijom, najmanje 24 nedelje. Tokom studije, većina ispitanika je istovremeno primala metotreksat, a manji broj je primao kortikosteroide ili NSAIL.

Nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje, PedACR30 postignut je kod 93,5% i kod 90,0% ispitanika, što je utvrđeno na osnovu zabeleženih podataka. Odnos ispitanika sa PedACR50/70/90 nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje bio je: 90,3%/61,3%/38,7% i 83,3%/73,3%/36,7%. Kod ispitanika kod kojih je postignut odgovor (Pedijatrijski ACR 30) u nedelji 24 (n = 27 od 30 ispitanika), Pedijatrijski ACR 30 je zadržan tokom 60

nedelja u OLE fazi, kod pacijenata koji su primali adalimumab tokom ovog perioda. Ukupno 20 pacijenata je primalo terapiju 60 nedelja ili duže.

Artritis povezan sa entezitisom

Bezbednost i efikasnost adalimumaba su procenjivane u multicentričnom, randomizovanom, dvostruko slepom kliničkom ispitivanju, na 46 pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 do 17 godina) sa umerenim oblikom artritisa povezanog sa entezitisom. Pacijenti su randomizovani da primaju ili 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do 40 mg ili placebo svake druge nedelje, u dužini trajanja studije od 12 nedelja. Dvostruko slepi period je praćen otvorenim (*open-label-OL*) periodom tokom kojeg su pacijenti primenjivali 24 mg/m² telesne površine adalimumaba do 40 mg svake druge nedelje supkutanom injekcijom do dodatne 192 nedelje. Primarni parametar praćenja je procentualna promena broja zglobova zahvaćenih artritismom u 12. nedelji (oteklih zglobova, ali ne usled deformiteta i zglobova koji su izgubili pokretljivost zajedno sa ili bez gubitka osetljivosti), što je postignuto smanjenjem srednje vrednosti broja zahvaćenih zglobova -62,6% (medijana promene broja zahvaćenih zglobova u procentima -88,9%) kod pacijenata koji su primenjivali adalimumab u poređenju sa -11,6% (medijana promene broja zahvaćenih zglobova u procentima -50,0%) pacijenata iz placebo grupe. Pобољшanje prema broju aktivnih zglobova sa artritismom održano je u otvorenom periodu do 156. nedelje studije za 26 od 31 (84%) pacijenata u adalimumab grupi koji su ostali uključeni u studiju. Većina pacijenata pokazala je kliničko poboljšanje u sekundarnim parametrima praćenja, kao što su broj mesta zahvaćenih entezitisom, broj osetljivih zglobova (*tender joint count-TJC*), broj otekljih zglobova (*swollen joint count-SJC*), pedijatrijski ACR 50 odgovor i pedijatrijski ACR 70 odgovor, ali ova poboljšanja nisu bila statistički značajna.

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozirajući spondilitis (AS)

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

U većoj AS studiji I sa 315 pacijenata, rezultati su pokazali statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozirajućeg spondilitisa kod pacijenata lečenih adalimumabom u poređenju sa placebom. Značajan odgovor je prvo zapažen u drugoj nedelji i zadržao se do kraja 24. nedelje (videti tabelu 13).

Tabela 13. Efikasnost u placebo-kontrolisanoj AS studiji – studija I smanjenje znakova i simptoma

Odgovor	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 20		
2. nedelja	16%	42%***
12. nedelja	21%	58%***
24. nedelja	19%	51%***
ASAS 50		
2. nedelja	3%	16%***
12. nedelja	10%	38%***
24. nedelja	11%	35%***

Odgovor	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS 70		
2. nedelja	0%	7%**
12. nedelja	5%	23%***
24. nedelja	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
2. nedelja	4%	20%***
12. nedelja	16%	45%***
24. nedelja	15%	42%***

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

^a Procena u ankilozirajućem spondilitisu (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis, ASAS*)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Pacijenti lečeni adalimumabom su imali značajno poboljšanje kvaliteta života u nedelji 12, koje se zadržalo do kraja nedelje 24 prema upitniku SF-36 i Upitniku o kvalitetu života sa ankilozirajućim spondilitisom (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire-ASQoL*).

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS

Bezbednost i efikasnost adalimumaba bila je ispitivana u dva randomizovana, dvostruko slepa placebo kontrolisana ispitivanja kod pacijenata sa ne-radiografskim aksijalnim spondiloartritisom (nr-axSpA). Ispitivanje sa nr-axSpA I evaluiralo je pacijente sa aktivnim nr-axSpA. Ispitivanje sa nr-axSpA II bilo je ispitivanje prekida u lečenju pacijenata sa aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tokom otvorenog lečenja adalimumabom.

Ispitivanja nr-axSpA I

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

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

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

Dvostruko slepa studija, odgovor u 12. nedelji	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS delimična remisija	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***

Dvostruko slepa studija, odgovor u 12. nedelji	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASDAS neaktivna bolest	4%	24%***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MRI sakroilijačnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI kičme ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis international Society*)

^b Bath indeks aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

^c Rezultat aktivnosti ankilozirajućeg spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

^d Srednja promena u odnosu na početnu vrednost

^e n = 91 za placebo i n = 87 za adalimumab

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

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

^h Kanadski konzorcijum za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

ⁱ n = 84 za placebo i adalimumab

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

***, **, * Statistički značajno kod $p < 0,001$, $p < 0,01$ odnosno $p < 0,05$ za sva poređenja adalimumaba sa placebo

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

Inhibicija inflamacije

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

Kvalitet života i fizička funkcija

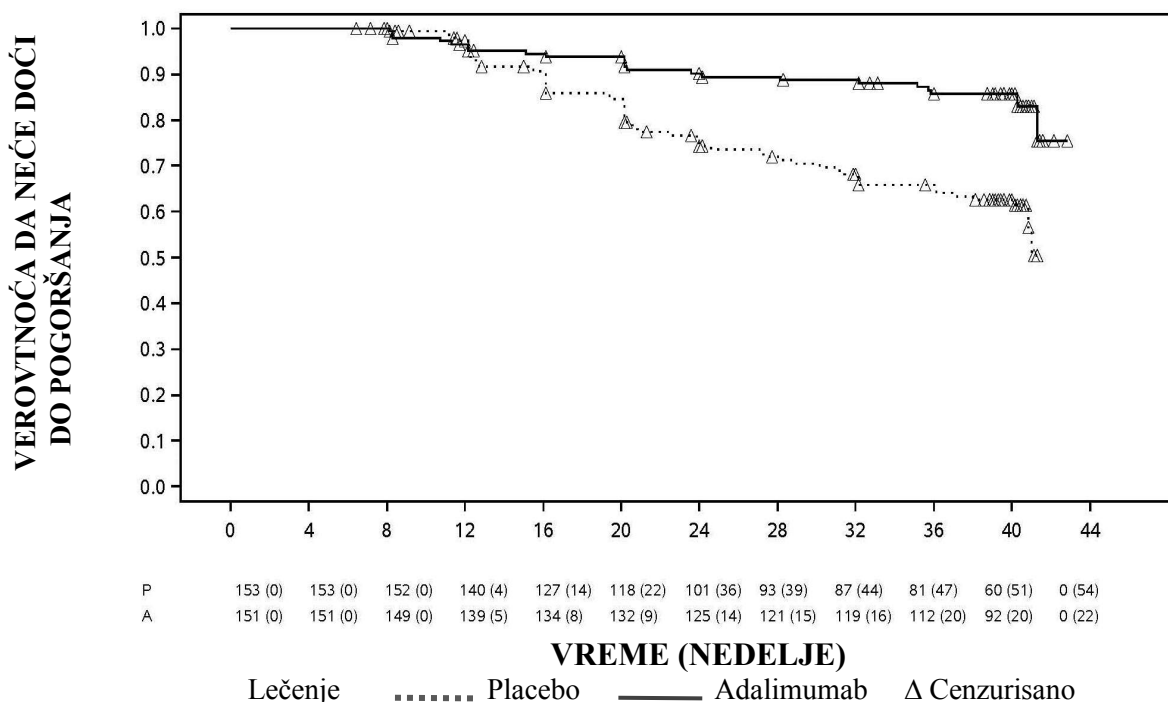
Kvalitet života povezan sa zdravljem i fizičkom funkcijom bio je procenjen korišćenjem HAQ-S i SF-36 upitnika. Adalimumab je pokazao statistički značajno poboljšanje HAQ-S skora i SF-36, skora fizičke komponente (PCS = *Physical Component Score*), u periodu od početka studije do 12. nedelje, u poređenju sa placebo. Poboljšanje fizičke funkcije u kvalitetu života je zadržano i tokom otvorenog produžetka studije do 156. nedelje.

Ispitivanje nr-axSpA II

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

Primarna krajnja tačka efikasnosti bila je udeo pacijenata bez pogoršanja do 68. nedelja ispitivanja. Pogoršanje je definisano kao ASDAS $\geq 2,1$ kod dve uzastopne posete u razmaku od četiri nedelje. Veći udeo pacijenata na adalimumab nije imao pogoršanje bolesni tokom dvostruko slepog perioda, u poređenju sa onima na placebo (70,4% prema 47,1%, $p < 0,001$) (videti sliku 1).

Slika 1: Kaplan-Meier-ova kriva koja sažeto prikazuje vreme do pogoršanja u ispitivanju nr-axSpA II



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

Od 68 pacijenata koji su imali pogoršanje u grupi koja je bila određena za prekid lečenja, 65 je završilo terapiju spasavanja (engl. *rescue therapy*) sa adalimumabom kroz 12 nedelja, od čega se 37 (56,9%) vratilo u remisiju bolesti (ASDAS rezultat < 1,3) nakon 12 nedelja nakon ponovnog započinjanja otvorene terapije.

Do 68. nedelja pacijenti koji su primali kontinuirano lečenje adalimumabom pokazali su statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u poređenju sa pacijentima kojima je bio određen prekid lečenja tokom dvostruko slepog perioda ispitivanja (videti tabelu 15).

Tabela 15. Efikasnost u placebo kontrolisanom periodu ispitivanja na nr-axSpA II

Dvostruko slepi odgovor u 68. nedelji	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a delimična remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c neaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Delimično pogoršanje bolesti ^d	64,1%	40,8%***

^a Međunarodno društvo za ocenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of SpondyloArthritis international Society*)

^b Početna vrednost definisana je kao početna vrednost otvorenog ispitivanja kada pacijenti imaju aktivnu bolest

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

^d Delimično pogoršanje definirano kao ASDAS $\geq 1,3$ ali < 2,1 kod 2 uzastopne posete

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

Psorijazni artritis

Primena adalimumaba 40 mg svake druge nedelje je ispitivana kod pacijenata sa umereno teškim do teškim aktivnim psorijaznim artritisom u dve placebo kontrolisane studije, PsA studije I i II. PsA studiji I tokom 24

nedelje tretirano je 313 odraslih pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na nesteroidnu antiinflamatornu terapiju, a od njih je približno 50% uzimalo metotreksat. U PsA studiji II tokom 12 nedelja tretirano je 100 pacijenata koji su imali neadekvatan odgovor na DMARD terapiju. Nakon završetka obe studije, 383 pacijenta je uključeno u otvoreno produženo ispitivanje u kome je 40 mg adalimumaba primenjivano svake druge nedelje.

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

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

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

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

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

N/P - nije primenjivo

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

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

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

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

Psorijaza

Bezbednost i efikasnost adalimumaba ispitivani su kod odraslih pacijenata sa hroničnom plak-psorijazom (zahvaćeno ≥ 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 je takođe ispitivana kod odraslih pacijenata sa srednjim do teškim oblicima hronične plak psorijaze sa udruženom psorijazom na šakama i/ili stopalima, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomizovanoj, 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, ponovo su randomizovani u periodu C primenom adalimumaba 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 (*Physician's Global Assessment*) je bio od 'umerenog' (53% uključenih pacijenata) do 'teškog' (41%) i 'veoma teškog' (6%).

Studija psorijaze II (CHAMPION) poredila je efikasnost i bezbednost adalimumaba u poređenju sa metotreksatom (MTX) i placebo kod 271 pacijenata. 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 (*Physician's Global Assessment*) je bio od 'blagog' (< 1%), 'umerenog' (48%) do 'teškog' (46%) i 'veoma teškog' (6%).

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

U studijama psorijaze I i II primarni parametar efikasnosti bio je procenat pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor posle 16 nedelja u odnosu na početak terapije (videti tabele 17 i 18).

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

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi nedelja N = 814 n (%)
\geq 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 sa rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b $p < 0,001$, adalimumab u odnosu na placebo

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

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi nedelja N = 108 n (%)
\geq 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 u odnosu na placebo

^b $p < 0,001$ adalimumab u odnosu na metotreksat

^c $p < 0,01$ adalimumab u odnosu na placebo

^d $p < 0,05$ adalimumab u odnosu na metotreksat

U studiji psorijaze I, 28% pacijenata koji su postigli PASI 75 odgovor i bili ponovo randomizovani na placebo u nedelji 33 u poređenju sa 5% u grupi koja je nastavila terapiju adalimumabom ($p < 0,001$) imalo je tzv. 'gubitak adekvatnog odgovora' (PASI skor posle nedelje 33 i tokom ili pre nedelje 52: < PASI 50

odgovor u odnosu na preterapijsko stanje sa minimum 6 jedinica povećanja PASI skora u odnosu na 33. nedelju). U grupi pacijenata koji su izgubili adekvatan odgovor nakon ponovne randomizacije na placebo a koji su zatim uključeni u otvorenu ekstenzivnu studiju, 38% (25/66) i 55% (36/66) su ponovo postigli PASI 75 odgovor posle 12, odnosno 24 nedelje terapije.

Ukupno 233 pacijenta koji su postigli PASI 75 odgovor u 16. i 33. nedelji primalo je kontinuiranu terapiju adalimumabom tokom 52 nedelje u studiji psorijaze I, i nastavilo je da prima adalimumab u 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 periodu 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 otvorenoj ekstenzivnoj studiji, 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 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 19). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski efekat kod pacijenata sa psorijazom noktiju i različitim stepenima zahvaćenosti kože ($\geq 10\%$ telesne površine (60% pacijenata) i $< 10\%$ i $\geq 5\%$ telesne površine (40% pacijenata)).

Tabela 19. Ispitivanje Ps IV Rezultati efikasnosti u 16., 26. i 52. nedelji

Parametar praćenja	16. nedelja Placebom kontrolisano		26. nedelja Placebom kontrolisano		52. nedelja Otvoreno
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N = 109	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje N = 80
≥ 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
Procenat promene 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 u odnosu na placebo					

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

Plak psorijaza kod dece

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

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

Tabela 20. Rezultati efikasnosti kod dece sa plak psorijazom u 16. nedelji

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

^a MTX = metotreksat

^b P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg u odnosu na MTX

^c P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg u odnosu na MTX

Kod pacijenata koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno', lečenje je prekinuto tokom perioda do najviše 36 nedelja, pa se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stepena). Pacijenti su zatim ponovno započeli lečenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svake druge nedelje tokom dodatnih 16 nedelja, a stope odgovora primećene tokom ponovnog lečenja bile su slične onima prethodno zabeleženima tokom perioda dvostruko slepog lečenja: PASI 75 odgovor postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno' njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

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

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa)

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

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

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

Klinički odgovor

Smanjenje zapaljenskih 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 zapaljenskih nodusa za 50%, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrednost). Smanjenje kožnog bola uzrokovanog gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda ocenjivao se uz pomoć numeričke skale kod pacijenata koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na skali od 11 bodova.

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

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

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svake nedelje	Placebo	Adalimumab 40 mg svake nedelje
Klinički odgovor	N = 154	N = 153	N = 163	N = 163

gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	40 (26,0%)	64 (41,8%)*	45 (27,6%)	96 (58,9%)*
Smanjenje bola na koži 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 u odnosu na placebo

^a Među svim randomizovanim pacijentima

^b Među pacijentima sa procenjenim početnim bolom na koži uzrokovanim gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojećanoj skali ocenjivanja od 0 – 10; 0 = bez bola na koži, 10 = nezamislivo jaka bol kože

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, doživeli 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 kod kvaliteta života u vezi sa specifičnim zdravstvenim stanjem kože, 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 barem delimičan odgovor na lečenje adalimumabom u dozi od 40 mg svake nedelje, stopa HiSCR-a zabeležena u 36. nedelji bila je veća kod onih pacijenata koji su nastavili da primaju adalimumab svake nedelje nego kod pacijenata kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svake druge nedelje ili onih kojima je lečenje ukinuto (videti tabelu 22).

Tabela 22. Procenat 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
24. nedelja	24 (32,9%)	36 (51,4%)	40 (57,1%)
36. nedelja	22 (30,1%)	28 (40,0%)	39 (55,7%)

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

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

Gnojno zapaljenje znojnih žlezda (Hidradenitis suppurativa) kod adolescenata

Nisu sprovedena klinička ispitivanja s adalimumabom kod adolescenata sa gnojnim zapaljenjem znojnih žlezda. Efikasnost adalimumaba u terapiji adolescenata sa gnojnim hidradenitisom predviđa se na temelju dokazane efikasnosti i povezanosti izloženosti i odgovora kod odraslih pacijenata sa gnojnim hidradenitisom kao i verovatnoće da su tok bolesti, patofiziologija i efekti leka u suštini slični kao kod odraslih osoba pri istim nivoima izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u populaciji adolescenata sa gnojnim

hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (videti odeljak 5.2).

Kronova bolest

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

Indukcija kliničke remisije (CDAI < 150) ispitivana je u dva ispitivanja, CD studija I (CLASSIC I) i CD studija II (GAIN). U CD studiji I, 299 pacijenata koji nikad nisu primali terapiju antagonista TNF-a randomizovano je u 4 terapijske grupe:

placebo u nultoj nedelji i posle 2 nedelje; adalimumab 160 mg u nultoj nedelji i 80 mg posle 2 nedelje; adalimumab 80 mg u nultoj nedelji i 40 mg posle 2 nedelje; i adalimumab 40 mg u nultoj nedelji 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 koja je primala 160 mg adalimumaba u nultoj nedelji 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 kojem je 854 pacijenata primilo 80 mg adalimumaba nulte nedelje, a 40 mg dve nedelje kasnije. U četvrtoj 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 23.

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

	Ispitivanje CD I: pacijenti koji nisu ranije primali infliksimab			Ispitivanje CD 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
4. nedelja					
Klinička remisija	12%	24%	36%*	7%	21%*
Klinički odgovor (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Sve vrednosti p odnose se na poređenje adalimumaba i placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

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

U CD studiji III, u 4. nedelji 58% pacijenata (499/854) imalo je klinički odgovor i uključeno je u primarnu analizu. Od onih pacijenata koji su imali klinički odgovor u 4. nedelji 48% je već je ranije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održanje remisije i stopa kliničkog odgovora nalaze se u tabeli 24. Klinička remisija se održala bez obzira na prethodno lečenje antagonistima TNF-a.

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

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

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

* p < 0,001 poređenje adalimumaba i placeba, uporedno poređenje procenata

** p < 0,02 poređenje adalimumaba i placeba, uporedno poređenje procenata

^a samo oni koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među pacijentima koji u 4. nedelji nisu imali klinički odgovor, 43% pacijenata koju su uzimali 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. nedelja. Produženje terapije duže od 12 nedelja ne daje bolji klinički rezultat (videti odeljak 4.2).

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

Kvalitet života

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

Pedijatrijski oblik Crohn-ove bolesti

Adalimumab je ispitivan u multicentričnoj, randomizovanoj, duplo-slepoj kliničkoj studiji, dizajniranoj za evaluaciju efikasnosti i bezbednosti indukciono terapije i terapije održavanja, u dozi koja zavisi od telesne mase (< 40 kg ili ≥ 40 kg) kod 192 pedijatrijska pacijenta, uzrasta između (i uključujući) 6 i 17 godina, sa umerenim do teškim oblikom Kronove bolesti (*Crohn's disease-CD*), definisanim sa *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) skor > 30. Ispitanici su prethodno morali imati neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju u lečenju Kronove 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 nultoj nedelji i 80 mg nakon dve nedelje, a pacijenti sa telesnom masom < 40 kg primili su 80 mg u nultoj nedelji i 40 mg nakon dve nedelje.

Nakon 4 nedelje ispitanici su randomizovani 1:1 u odnosu na telesnu masu da bi nastavili da primaju nižu dozu ili standardnu dozu u terapiji održavanja, kao što je prikazano u tabeli 25.

Tabela 25. Režim održavanja

Telesna masa pacijenata	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 cilj studije bio je klinička remisija u nedelji 26, definisana kao PCDAI skor ≤ 10.

Klinička remisija i klinički odgovor (definisan kao redukcija PCDAI skora za najmanje 15 bodova od početne vrednosti) prikazani su u tabeli 26. Step en prekida upotrebe kortikosteroida i imunomodulatora prikazan je u tabeli 27.

Tabela 26. Pedijatrijska CD studija PCDAI klinička remisija i odgovor

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

* p-vrednost za standardnu dozu u poređenju sa niskom dozom

Tabela 27. Ispitivanje kod Kronove bolesti kod dece prestanak uzimanja 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 poređenju sa niskom dozom

² Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. nedelje ili kasnije, prema slobodnoj proceni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterijume kliničkog odgovora

³ Definisano kao zatvaranje svih fistula koje su bile drenirane na početku studije, tokom najmanje 2 uzastopne posete nakon početka lečenja

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

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

Sto pacijenata (n = 100) iz ispitivanja pedijatrijskih pacijenata sa Kronovom 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

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 antagonista TNF-a randomizovano je tako da primaju ili placebo u nultoj nedelji i posle 2 nedelje; adalimumab 160 mg u nultoj nedelji i 80 mg posle 2 nedelje ili adalimumab 80 mg u nultoj nedelji i 40 mg posle 2 nedelje. Nakon nedelje 2, 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 nedelji 8.

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

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

Rezultati za ukupnu populaciju pacijenata u studiji UC-II prikazani su u tabeli 28.

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

	Placebo	Adalimumab 40 mg svake druge nedelje
52. nedelja	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18%	30%*
Klinička remisija	9%	17%*
Zarastanje sluzokože	15%	25%*
Pacijenti u remisiji bez primene steroida ≥ 90 dana ^a	6% (N = 140)	13%* (N = 150)
8. i 52. nedelja		
Održani odgovor	12%	24%**
Održana remisija	4%	8%*
Održano zarastanje sluzokože	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] ≥ 1 ili apsolutne vrednosti RBS od 0 ili 1;

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

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

^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 zarastanja 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 antagonistom TNF-a infliksimabom nije bila uspešna. Efikasnost adalimumaba kod ovih pacijenata bila je manja u poređenju sa pacijentima koji prethodno nisu primali anti-TNF terapiju. Među pacijentima kod kojih je prethodna primena anti-TNF bila bezuspešna, remisiju u nedelji 52. dostiglo je 3% pacijenata koji su primali placebo i 10% pacijenata koji su primali adalimumab.

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

Stopa hospitalizacije

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 hospitalizacije uzrokovanih ulceroznim kolitisom iznosile 0,12 po pacijent-godini u odnosu na 0,22 po pacijent-godini.

Kvalitet života

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

Uveitis

Bezbednost i efikasnost adalimumaba procenjivani su kod odraslih pacijenata sa neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući pacijente sa izolovanim anteriornim uveitisom, u dva randomizovana, duplo slepa, placebo kontrolisana ispitivanja (UV I i II). Pacijenti su primali placebo ili adalimumab u inicijalnoj dozi od 80 mg, nakon koje je sledila doza od 40 mg svake druge nedelje, počevši nedelju dana nakon inicijalne doze. Bila je dozvoljena istovremena primena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

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

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

Primarni cilj efikasnosti u oba ispitivanja bilo je 'vreme do neuspeha lečenja'. Neuspeh lečenja definisao se višekomponentnim ishodom zasnovanim na zapaljenskim horioretinalnim i/ili zapaljenskim retinalnim vaskularnim lezijama, stepenu ćelija u prednjoj očnoj komori (engl. *Anterior Chamber [AC] cell grade*), stepenu zamućenja staklastog tela (engl. *Vitreous Haze [VH] grade*) i najboljoj korigovanoj oštrini vida (engl. *Best Corrected Visual Acuity, BCVA*).

Klinički odgovor

Rezultati iz oba ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspeha lečenja kod pacijenata lečenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (videti tabelu 29). Oba ispitivanja su pokazala rano i održano dejstvo adalimumaba na stopu neuspeha lečenja u odnosu na placebo (videti sliku 2).

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

Analiza Lečenje	N	Neuspeh N (%)	Medijana vremena do neuspeha (meseci)	HR ^a	CI 95% 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

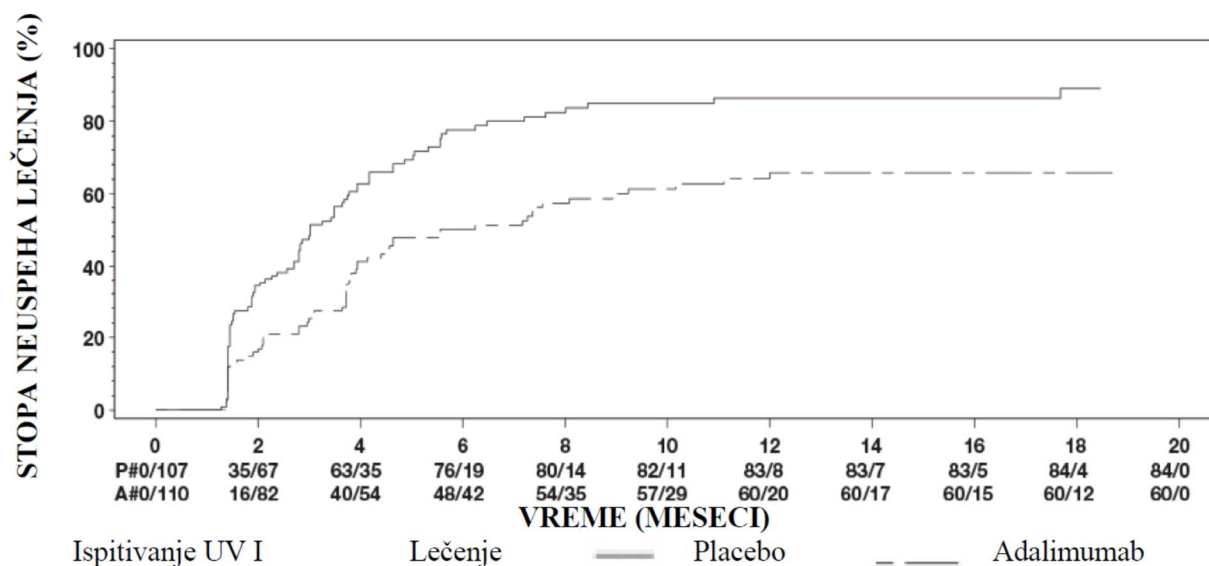
Napomena: Neuspeh lečenja u 6. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u 2. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Pacijenti koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspeh lečenja bili su cenzurisani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

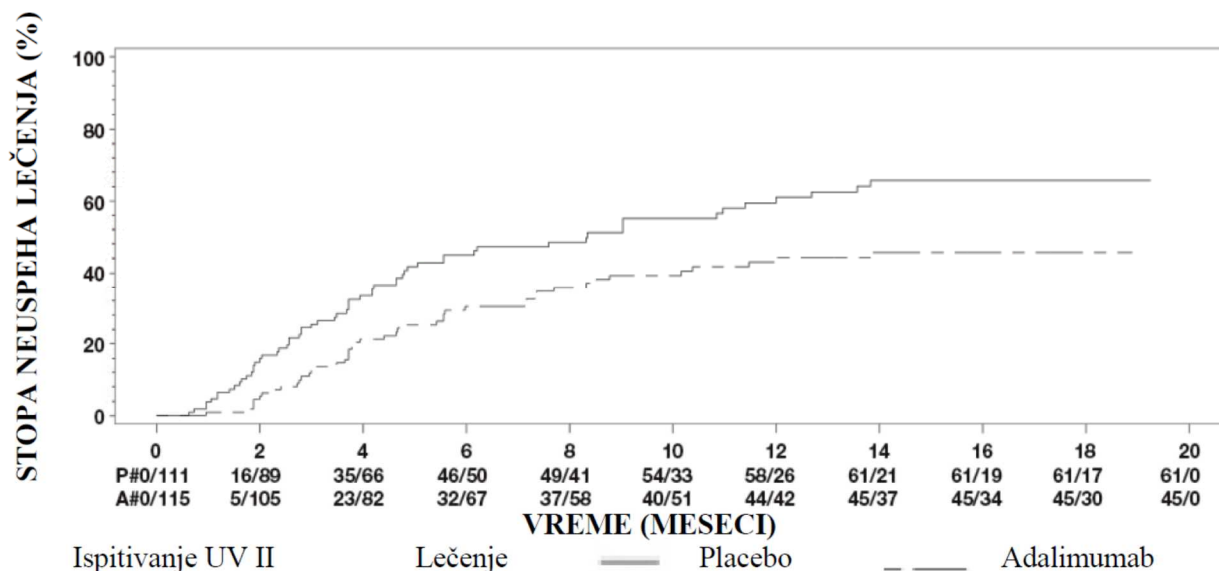
^a HR za adalimumab u odnosu na placebo iz regresije proporcionalnih rizika, uz lečenje kao faktor.

^b Dvostrana p-vrednost iz log rank testa.

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

Slika 2: Kaplan-Meierove krive koje sažeto prikazuju vreme do neuspeha lečenja u 6. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV I) odnosno u 2. nedelji ili nakon nje (ispitivanje UV II)





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

U ispitivanju UV I primećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba u odnosu na placebo za svaku komponentu neuspeha lečenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponente brođčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 417 pacijenata ukljućenih u nekontrolisani dugoroćni produžetak studija UV I i UV II, 46 pacijenata nije zadovoljavalo kriterijume (npr. kod njih su se razvile komplikacije kao posledica dijabetićeke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili ukljućeni u primarnu analizu efikasnosti. Od preostalih 371 pacijenata, 276 pacijenata koji su mogli da budu procenjivani ućestvovalo je u otvorenom lećenju adalimumabom tokom 78 nedelja. Na osnovu pristupa zasnovanog na dobijenim podacima, kod 222 (80,4%) pacijenta bolest je bila u fazi mirovanja (bez aktivnih zapaljenjskih lezija, stepen prema broju ćelija u prednjoj oćnoj 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 184 (66,7%) bolest bila u fazi mirovanja bez primene steroida. U nedelji 78 BCVA se ili poboljšao ili odrđao (pogoršanje za < 5 slova) u 88,4% oćiju. Među pacijentima koji su se povukli iz daljeg toka ispitivanja pre nedelje 78, 11% se povuklo usled pojave neželjenih dejstava, i 5% usled nedovoljno dobrog odgovora na terapiju adalimumabom.

Kvalitet života

U obe klinićeke studije upitnikom NEI VFQ-25 su se određivali ishodi funkcionisanja povezanog sa vidom koje su prijavljivali pacijenti. Većina podrezultata brođčano je išla u prilog leku adalimumab, a srednje vrednosti razlike bile su statistićeke značajne za opšti vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I i za opšti vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Efekti povezani sa vidom koji nisu brođčano 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.

Uveitis kod dece

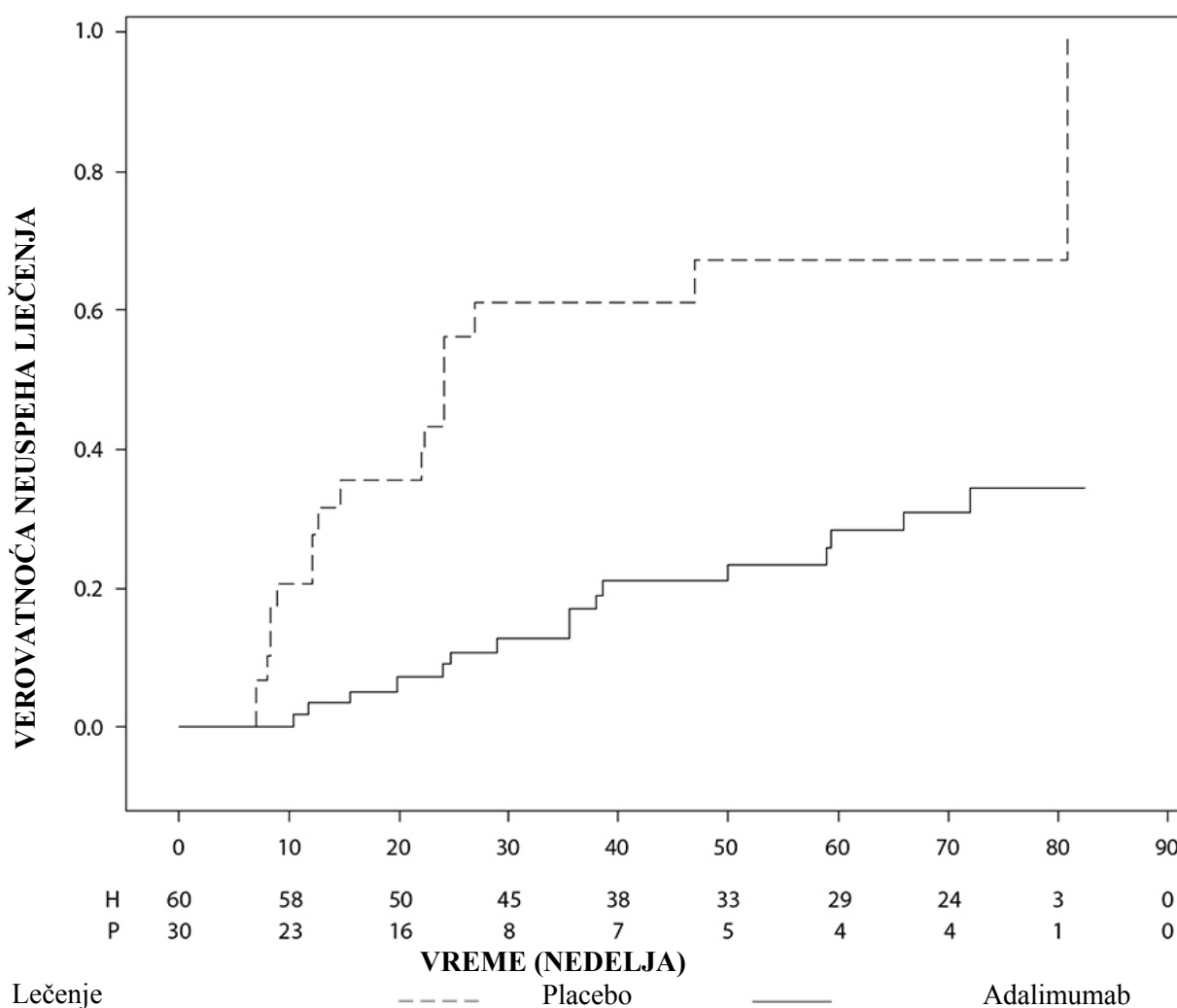
Sigurnost i efikasnost adalimumaba ocenjivale su se u randomizvanom, dvostruko maskiranom, kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 90 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 nedelja lećenja metotreksatom. Pacijenti su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ukoliko im je telesna masa bila manja od 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ukoliko im je telesna masa bila ≥ 30 kg) svake druge nedelje u kombinaciji sa metotreksatom u dozi koju su primali na poćetku ispitivanja.

Primarni parametar praćenja bio je “vreme do neuspeha lečenja”. Kriterijumi koji su određivali neuspeh lečenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja zapaljenja oka, delomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih bolesti oka ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedozvoljena istovremena primena drugih lekova te prekid lečenja na duži vremenski period.

Klinički odgovor

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

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



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

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 i pojave neželjenih događaja.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu predaje rezultata studija sa referentnim lekom koji sadrži adalimumab u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u indikaciji ulceroznog kolitisa (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni leka kod pedijatrijske populacije).

5.2 Farmakokinetički parametri

Resorpcija i distribucija

Nakon supkutane primene pojedinačne doze od 40 mg, resorpcija i raspodela adalimumaba je bila spora sa pikom serumske koncentracije dostignutim 5 dana nakon primene. Prosečna apsolutna bioraspodljivost adalimumaba je procenjena u tri studije nakon pojedinačne supkutane doze od 40 mg, i iznosila je 64%. Nakon pojedinačne intravenske doze u rasponu od 0,25 do 10 mg/kg koncentracije su bile dozno proporcionalne. Nakon doze od 0,5 mg/kg (~40 mg), raspon klirensa je iznosio od 11 do 15 mL/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 artritismom iznosile su 31-96% koncentracije u serumu.

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

Nakon primene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutano svake druge nedelje kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, uzrasta od 4-17 godina, srednja minimalna koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrednosti merene između nedelja 20 i 48) je bila 5,6 ± 5,6 mikrograma/mL (102% CV) za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i 10,9 ± 5,2 mikrograma/mL (47,7% CV) pri istovremenoj primeni metotreksata.

Kod pacijenata sa poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, uzrasta od 2- < 4 godine ili uzrasta 4 i više godina sa telesnom masom < 15 kg, nakon primene 24 mg/m² adalimumaba srednja vrednost minimalne koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže je bila 6,0 ± 6,1 mikrograma/mL (101% CV) za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i 7,9 ± 5,6 mikrograma/mL (71.2% CV) pri istovremenoj primeni metotreksata.

Nakon primene 24 mg/m² (do maksimalno 40 mg) supkutanom injekcijom svake druge nedelje kod pacijenata sa artritismom povezanim sa entezitisom, uzrasta od 6 do 17 godina, srednja vrednost minimalne koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrednosti merene u 24. nedelji) bila je 8,8 ± 6,6 mikrograma/mL za adalimumab bez istovremene primene metotreksata i 11,8 ± 4,3 mikrograma/mL uz istovremenu primenu metotreksata.

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

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

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

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

Izloženost adalimumabu kod adolescentnih pacijenata sa gnojnim hidradenitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, Kronova bolest kod dece i artritis povezan s enteзитisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente s gnojnim hidradenitisom 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 Kronovom bolešću nakon inicijalne doze od 80 mg nulte nedelje i druge doze od 40 mg nakon dve nedelje postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba oko 5,5 mikrograma/mL, odnosno 12 mikrograma/mL ukoliko je prva doza bila 160 mg u nultoj nedelji, a druga 80 mg u drugoj nedelji. Kod pacijenata sa Kronovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge nedelje prosečna najniža koncentracija adalimumaba u serumu bila je oko 7 mikrograma/mL.

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

Kod ispitanika koji su ostali na svojoj randomizovanoj terapiji, 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 ispitanika kod kojih je doza povećana sa svake dve nedelje na jednom nedeljno, 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 inicijalne doze od 160 mg nulte nedelje i druge doze od 80 mg nakon dve nedelje postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 mikrograma/mL. Kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svake druge nedelje, srednja vrednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8 mikrograma/mL.

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

Izloženost adalimumabu kod pedijatrijskih pacijenata sa uvećanjem predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama kod drugih pedijatrijskih pacijenata (psorijaza kod dece, juvenilni idiopatski artritis, Kronova bolest kod dece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primene udarne doze kod dece uzrasta ispod 6 godina. Predviđene izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskom farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je uporediva izloženost adalimumabu i delotvornost adalimumaba kod pacijenata lečenih sa 80 mg svake druge nedelje i kod onih lečenih sa 40 mg svake nedelje (uključujući odrasle pacijente sa reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Kronovom bolešću ili psorijazom, pacijente sa adolescentnim gnojnim hidradenitisom, i pedijatrijske pacijente ≥ 40 kg sa Kronovom bolešću).

Veza između izloženosti i odgovora na lečenje u pedijatrijskoj populaciji

Na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim sa entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i 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, odnosno 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

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

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan kod pacijenata sa insuficijencijom jetre ili bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Glacijalna sirćetna kiselina
Saharoza
Polisorbat 80
Natrijum hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek AMGEVITA čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Napunjen injekcioni špric ili napunjen injekcioni pen može da se čuva na temperaturama do maksimalno 25°C u trajanju do 14 dana. Napunjen injekcioni špric ili napunjeni injekcioni pen se mora zaštititi od svetlosti i odbaciti ako se ne iskoristi u roku od 14 dana.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek AMGEVITA, 20 mg, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

0,4 mL rastvora u napunjenom injekcionom špricu (staklo tipa I) sa čepom na vrhu klipa (bromobutil guma) i iglom od nerđajućeg čelika sa poklopcem za iglu (termoplastični elastomer). Poklopac igle napunjenog injekcionog šprica napravljen je od suve prirodne gume (derivat lateksa) (videti odeljak 4.4).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni špric za jednokratnu upotrebu (sa žutim klipom) sa 0,4 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

Lek AMGEVITA 40 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

0,8 mL rastvora u napunjenom injekcionom špricu (staklo tipa I) čepom na vrhu klipa (bromobutil guma) i iglom od nerđajućeg čelika sa poklopcem za iglu (termoplastični elastomer). Poklopac igle napunjenog injekcionog šprica napravljen je od suve prirodne gume (derivat lateksa) (videti odeljak 4.4).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona šprica za jednokratnu upotrebu (sa plavim klipom) sa 0,8 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

Lek AMGEVITA 40 mg rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

0,8 mL rastvora u napunjenom injekcionom penu za upotrebu od strane pacijenta koja sadrži napunjeni špric (staklo tipa I). Pen je jednokratno, ručno, mehaničko sredstvo za injekcionu primenu. Poklopac igle napunjenog injekcionog pena napravljen je od suve prirodne gume (derivat lateksa) (videti odeljak 4.4).

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 napunjena injekciona pena sa po 0,8 mL rastvora za injekciju i Uputstvo za lek.

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

Detaljna uputstva za primenu nalaze se u uputstvu za lek.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O., Milorada Jovanovića 9, Beograd

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

Broj dozvole za lek AMGEVITA, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 20mg/0,4mL:
515-01-04180-18-001

Broj dozvole za lek AMGEVITA, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 40mg/0,8mL:
515-01-04183-18-001

Broj dozvole za lek AMGEVITA, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu 40mg/0,8mL:
515-01-04184-18-001

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

15.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2019.