

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 80 mg adalimumaba.

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 80 mg adalimumaba.

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 1 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra i bezbojna otopina za injekciju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Hukyndra je indicirana za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD), uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

Hukyndra se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan.

Radiološke su pretrage pokazale da adalimumab usporava brzinu progresije oštećenja zglobova i poboljšava fizičku funkciju kada se daje u kombinaciji s metotreksatom.

Psorijaza

Hukyndra je indicirana za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsko liječenje.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*, HS)

Hukyndra je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno sistemsko liječenje gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

Hukyndra je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih unatoč prethodnom potpunom i odgovarajućem tijeku liječenja kortikosteroidima i/ili imunosupresivima nije postignut odgovor, ili u bolesnika koji ne podnose takve terapije ili su im one kontraindicirane.

Crohnova bolest u djece

Hukyndra je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući primarnu nutritivnu terapiju i liječenje kortikosteroidom i/ili imunomodulatorom, ili u onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis

Hukyndra je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u djece

Hukyndra je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina i starijih) u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju, uključujući liječenje kortikosteroidima i/ili 6-merkaptopurinom (6-MP) ili azatioprinom (AZA), ili u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Uveitis

Hukyndra je indicirana za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na kortikosteroide, kojima je potrebna poštena primjena kortikosteroida ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

Hukyndra je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u djece u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje, koji ne podnose konvencionalno liječenje ili u kojih konvencionalno liječenje nije prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Hukyndra moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Hukyndra indicirana. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Hukyndra (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji se liječe lijekom Hukyndra treba dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici injiciranja, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Hukyndra ako njihov liječnik procijeni da je to prikladno, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Hukyndra potrebno je optimizirati druge istodobno primijenjene terapije (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

Doziranje

Reumatoidni artritis

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom preporučena doza adalimumaba iznosi 40 mg, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom Hukyndra treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme liječenja lijekom Hukyndra može se nastaviti s primjenom glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-ova) ili analgetika. Za informacije o istodobnoj primjeni s antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U slučaju monoterapije, u nekih bolesnika u kojih je došlo do slabljenja odgovora na liječenje lijekom Hukyndra u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Hukyndra je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi doza od 40 mg supkutano svaka dva tjedna, počevši jedan tjedan nakon početne doze. Za dozu održavanja dostupna je Hukyndra 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i/ili napunjenoj brizgalici.

U slučaju da ni nakon 16 tjedana nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

U bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Hukyndra u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je pažljivo ponovno razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja lijekom Hukyndra u dozi od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

HS (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka Hukyndra za odrasle bolesnike s HS-om je početna doza od 160 mg prvoga dana (primijenjena u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedne injekcije od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje slijedi doza od 80 mg dva tjedna kasnije, 15. dana. Dva tjedna kasnije (29. dan) liječenje se nastavlja dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom Hukyndra. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom Hukyndra svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih HS-om.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, Hukyndra se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je periodički ocjenjivati koristi i rizike kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

Preporučena indukcijska doza lijeka Hukyndra u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, a zatim 40 mg u drugom tjednu. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultom tjednu (primijenjenom u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan kroz dva uzastopna dana), a zatim 80 mg u drugom tjednu, uz napomenu da je rizik od razvoja nuspojava veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek Hukyndra, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, Hukyndra se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka Hukyndra kad je prekid terapije trajao duže od 8 tjedana.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Hukyndra u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka Hukyndra svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Nekim bolesnicima koji ne odgovore na terapiju do 4. tjedna mogao bi koristiti nastavak terapije održavanja do 12. tjedna. U slučaju da ni u tom vremenskom razdoblju nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Ulcerozni kolitis

Preporučena indukcijska doza lijeka Hukyndra u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (primijenjena u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili kao jedna injekcija od 80 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu. Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkim smjernicama.

U nekih bolesnika u kojih dođe do slabljenja odgovora na terapiju lijekom Hukyndra u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka Hukyndra svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci upućuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 2-8 tjedana liječenja. U bolesnika u kojih u ovom razdoblju ne bude odgovora, liječenje lijekom Hukyndra ne treba nastaviti.

Uveitis

Preporučena doza lijeka Hukyndra u odraslih bolesnika s uveitisom je početna doza od 80 mg, nakon koje slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Za dozu održavanja dostupna je Hukyndra 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i/ili napunjenoj brizgalici. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo adalimumabom je ograničeno. Liječenje lijekom Hukyndra može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Doza istodobno primijenjenih kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon započinjanja liječenja lijekom Hukyndra.

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

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za dozu.

Pedijatrijska populacija

Plak psorijaza u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba u djece u dobi od 4 do 17 godina ustanovljene su za plak psorijazu. Preporučena doza lijeka Hukyndra iznosi do najviše 40 mg po dozi.

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

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s HS-om. Doza adalimumaba u tih bolesnika utvrđena je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Hukyndra je 80 mg u nultom tjednu, nakon koje se primjenjuje doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od prvog tjedna, supkutanom injekcijom.

U adolescentnih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Hukyndra u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom Hukyndra. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom Hukyndra svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih HS-om.

U slučaju da ni nakon 12 tjedana nema poboljšanja, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

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

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 12 godina za ovu indikaciju.

Crohnova bolest u djece

Preporučena doza lijeka Hukyndra za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Hukyndra se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 1: Doza lijeka Hukyndra za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu* U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više indukcijske doze, može se primijeniti sljedeća doza: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doze:

- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Ulcerozni kolitis u djece

Preporučena doza lijeka Hukyndra za bolesnike s ulceroznim kolitisom u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 2). Hukyndra se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Tablica 2: Doza lijeka Hukyndra za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku jedne injekcije od 80 mg) i 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku jedne injekcije od 40 mg)	• 40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	160 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku jedne injekcije od 80 mg)	• 80 mg svaki drugi tjedan

* Pedijatrijski bolesnici koji navrš 18 godina dok uzimaju lijek Hukyndra trebali bi nastaviti primati propisanu dozu održavanja.

Ako bolesnik ne pokazuje znakove terapijskog odgovora unutar 8 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pažljivo razmotriti.

Nema relevantne primjene lijeka Hukyndra u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Uveitis u djece

Preporučena doza lijeka Hukyndra za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 3). Hukyndra se primjenjuje supkutanom injekcijom.

Kod uveitisa u djece, nema iskustva s liječenjem adalimumabom bez istodobnog liječenja metotreksatom.

Tablica 3: Doza lijeka Hukyndra za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
< 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine za ovu indikaciju.

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

Način primjene

Hukyndra se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku.

Hukyndra je dostupna u različitim jačinama i oblicima pakiranja.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).
- Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

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

Infekcije

Za vrijeme terapije antagonistima TNF-a bolesnici su podložniji ozbiljnim infekcijama. Oštećena funkcija pluća može povisiti rizik od nastanka infekcija. Bolesnike se stoga mora pomno pratiti prije, za vrijeme i nakon završetka liječenja lijekom Hukyndra zbog moguće pojave infekcija, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija adalimumaba može trajati i do četiri mjeseca, praćenje je potrebno nastaviti za vrijeme cijelog tog razdoblja.

Liječenje lijekom Hukyndra ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili

endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Hukyndra (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Hukyndra razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Hukyndra mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje adalimumabom u bolesnika s ponavljajućim infekcijama u anamnezi ili podležućim stanjima koja pogoduju razvoju infekcija u bolesnika, uključujući istodobnu primjenu imunosupresivnih lijekova.

Ozbiljne infekcije

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

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

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, uključujući reaktivaciju i razvoj tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom Hukyndra sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog i neaktivnog („latentnog”) oblika tuberkuloze. Te pretrage moraju obuhvaćati detaljnu ocjenu bolesnikove anamneze s obzirom na tuberkulozu ili eventualne ranije izloženosti osobama s aktivnom tuberkulozom te prijašnje i/ili sadašnje liječenje imunosupresivnim lijekovima. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće probirne testove (tj. tuberkulinski kožni test i rendgen pluća, uz pridržavanje lokalnih preporuka). Preporučuje se provođenje i rezultate tih pretraga upisati u Karticu s podsjetnikom za bolesnika. Pritom liječnici koji propisuju lijek trebaju imati na umu da tuberkulinski kožni test može dati lažno negativne rezultate, pogotovo u teško bolesnih ili imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Hukyndra (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika liječenja.

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, potrebno je konzultirati liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze.

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

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

Unatoč profilaksi tuberkuloze, zabilježeni su slučajevi reaktivacije tuberkuloze u bolesnika liječenih adalimumabom. U nekih bolesnika koji su bili uspješno liječeni zbog aktivne tuberkuloze, za vrijeme liječenja adalimumabom ponovno se razvila tuberkuloza.

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

Druge oportunističke infekcije

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

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti praćene istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Hukyndra. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske antifungalne terapije potrebno je provesti uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva u liječenju bolesnika s invazivnim gljivičnim infekcijama.

Reaktivacija hepatitisa B

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili su kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Hukyndra testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Hukyndra mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Hukyndra i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Hukyndra u bolesnika s otprije postojećim ili nedavno nastalim demijelinizirajućim poremećajima središnjeg ili perifernog živčanog sustava; ako se razvije bilo koji od tih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Hukyndra. Poznato je da postoji povezanost između intermedijarnog uveitisa i demijelinizirajućih poremećaja središnjeg živčanog sustava. U bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim uveitisom treba provesti neurološku procjenu prije početka liječenja lijekom Hukyndra i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Hukyndra treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

Imunosupresija

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

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja antagonista TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući i limfome, u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a nego u kontrolnoj skupini. Međutim, učestalost je bila rijetka. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi leukemije u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a. Procjenu rizika otežava i inače povećani rizik od razvoja limfoma i leukemije u bolesnika s reumatoidnim artritismom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemija i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi do 22 godine) liječenih antagonistima TNF-a (početak terapije u 18. godini života ili ranije), uključujući adalimumab. Otprilike polovica slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničnog T-staničnog limfoma nakon stavljanja lijeka u promet. Ovaj rijedak oblik T-staničnog limfoma ima izrazito agresivan tijek i uglavnom je smrtonosan. Neki od tih hepatospleničnih T-staničnih limfoma povezanih s primjenom adalimumaba javili su se u mladih odraslih bolesnika koji su istodobno bili liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom zbog upalne bolesti crijeva. Potrebno je pažljivo razmotriti mogući rizik kod primjene kombinacije azatioprina ili 6-merkaptopurina i lijeka Hukyndra. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Hukyndra ne može se isključiti (vidjeti dio 4.8).

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Hukyndra u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Sve bolesnike, a posebno one koji u anamnezi imaju opsežnu imunosupresivnu terapiju ili bolesnike s psorijazom i PUVA liječenjem (psoralen i ultraljubičasto A svjetlo) u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Hukyndra pregledavati u svrhu otkrivanja nemelanomskog karcinoma kože. Melanom i karcinom Merkelovih stanica su također prijavljeni u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a, uključujući adalimumab (vidjeti dio 4.8).

U eksploracijskom kliničkom ispitivanju primjene drugog antagonista TNF-a, infliksimaba, u bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljen je veći broj zloćudnih bolesti, uglavnom na plućima ili glavi i vratu, u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi bolesnici bili su teški pušači. Zbog toga je potreban oprez kod primjene antagonista TNF-a u bolesnika s KOPB-om, kao i u bolesnika koji imaju povećan rizik od razvoja zloćudnih bolesti zbog teškog pušenja.

Prema trenutnim podacima nije poznato utječe li liječenje adalimumabom na rizik od pojave displazije ili raka debelog crijeva. Sve bolesnike s ulceroznim kolitisom u kojih je povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili bolesnike koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva treba kontrolirati zbog mogućeg razvoja displazije u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti. Ti bi pregledi trebali uključivati kolonoskopiju i biopsije u skladu s lokalnim preporukama.

Hematološke reakcije

U rijetkim je slučajevima za vrijeme liječenja antagonistima TNF-a zabilježena pojava pancitopenije, uključujući i aplastičnu anemiju. U bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni su štetni događaji u hematološkom sustavu, uključujući medicinski značajne citopenije (npr. trombocitopenija, leukopenija). Bolesnike treba upozoriti da se odmah obrate liječniku ako se za vrijeme liječenja lijekom Hukyndra pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, nastanak modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Hukyndra u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zabilježen je u ispitivanju 226 odraslih ispitanika s reumatoidnim artritisom koji su primali adalimumab ili placebo. Nema dostupnih podataka o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivima u bolesnika liječenih adalimumabom.

Preporučuje se da se pedijatrijske bolesnike, ako je moguće, cijepi u skladu sa svim važećim smjernicama za cijepljenje prije započinjanja liječenja lijekom Hukyndra.

Bolesnici koji primaju lijek Hukyndra mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Hukyndra se mora davati oprezno. Primjena lijeka Hukyndra je kontraindicirana u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem srca (vidjeti dio 4.3). Ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi kongestivnog zatajenja srca, mora se obustaviti liječenje lijekom Hukyndra.

Autoimuni procesi

Liječenje lijekom Hukyndra može dovesti do razvoja autoimunih protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Hukyndra razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNA, terapija lijekom Hukyndra ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a

U kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog antagonista TNF-a, etanercepta, zabilježene su ozbiljne infekcije, a pritom nije bilo dodatne kliničke koristi u odnosu na monoterapiju etanerceptom. S obzirom na prirodu štetnih događaja primijećenih pri istodobnoj primjeni anakinre i etanercepta, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s drugim antagonistima TNF-a. Stoga se istodobna primjena adalimumaba i anakinre ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena adalimumaba i drugih bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (npr. anakinra i abatacept) ili drugih antagonista TNF-a se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija (vidjeti dio 4.5).

Kirurški zahvati

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

Opstrukcija tankog crijeva

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

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom bila je veća u osoba starijih od 65 godina (3,7 %) nego u osoba mlađih od 65 godina (1,5 %). Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Tijekom liječenja starijih osoba mora se obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio „Cijepljenje”.

Pomoćne tvari

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

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj štrcaljki, što odgovara 1 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Hukyndra 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg polisorbata 80 u jednoj napunjenoj brizgalici, što odgovara 1 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijatičnim artritisom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

Kombinirana terapija adalimumabom i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a”).

Kombinirana terapija adalimumabom i abataceptom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a”).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija značajnih urođenih mana pri porođaju. Stopa trudnoća koje su završile najmanje jednim živorođenim djetetom s velikom urođenom manom iznosila je 6/69 (8,7 %) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale reumatoidni artritis i 5/74 (6,8 %) među ženama s reumatoidnim artritisom koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,31; 95 % CI: 0,38 – 4,52) te 16/152 (10,5 %) među ženama liječenima adalimumabom koje su imale Crohnovu bolest i 3/32 (9,4 %) među ženama s Crohnovom bolešću koje nisu primale liječenje (neprilagođen OR: 1,14; 95 % CI: 0,31 – 4,16). Prilagođen OR (kod kojega su uzete u obzir početne razlike) iznosio je 1,10 (95 % CI: 0,45 – 2,73) za reumatoidni artritis i Crohnovu bolest zajedno. Nije bilo velikih razlika između žena liječenih adalimumabom i onih koje ga nisu primale s obzirom na sekundarne mjere ishoda – spontane pobačaje, manje urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorodenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

U ispitivanju razvojne toksičnosti kod majmuna nisu zabilježeni znakovi toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. Nisu dostupni pretklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imunološke odgovore u novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

Adalimumab može prijeći preko posteljice u serum djece čije su majke tijekom trudnoće liječene adalimumabom. Zbog toga ta djeca mogu imati povećan rizik od infekcija. Djeci koja su u maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju na to da se adalimumab izlučuje u majčino mlijeko u vrlo maloj koncentraciji te da koncentracije adalimumaba u majčinom mlijeku iznose 0,1 % do 1 % razine u serumu majke. Kada se primjenjuju peroralno, imunoglobulin G proteini prolaze proteolizu u crijevima te imaju malu bioraspoloživost. Ne očekuju se učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga se Hukyndra može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Hukyndra može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Hukyndra mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9506 bolesnika u pivotalnim kontroliranim i otvorenim ispitivanjima tijekom razdoblja do 60 mjeseci ili dulje. Ispitivanjima su obuhvaćeni bolesnici s nedavnom pojavom reumatoidnog artritisa i oni s dugotrajnom bolešću te bolesnici s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), kao i oni s aksijalnim spondiloartritisom (AS-om i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, HS-om i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3801 bolesnika koji je primao placebo ili neki aktivni usporedni lijek tijekom kontroliranog razdoblja.

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

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije (kao što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka. Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

Općenito su štetni događaji u pedijatrijskih bolesnika prema učestalosti i tipu bili slični onima u odraslih bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a nuspojave su prikazane u Tablici 4 u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvezdica (*) u stupcu „Klasifikacija organskih sustava” znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 4: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije, infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis) oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidiodomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom mycobacterium avium), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza, trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾
	vrlo često	povišena razina lipida

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipokalijemija povišene razine mokraćne kiseline, odstupanja u razinama natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišena razina jetrenih enzima
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišena razina bilirubina
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ , autoimuni hepatitis ¹⁾
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, hiperhidroza, alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi)
	manje često	rabdomioliza, sistemski eritemski lupus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	često	bol u prsištu, edem, pireksija ¹⁾
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNA), povišena razina laktat dehidrogenaze u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine ²⁾
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

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

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

²⁾ Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indikacijama za odrasle osobe u usporedbi s (minus) –0,4 kg do 0,4 kg za placebo tijekom razdoblja liječenja od 4 do 6 mjeseci. Porast težine za 5 do 6 kg također je primijećen u dugoročnim produžecima ispitivanja sa srednjim vrijednostima izloženosti od otprilike 1 – 2 godine bez kontrolne skupine, posebice u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom. Mehanizam u pozadini tog učinka nije jasan, ali bi mogao biti povezan s protuupalnim učinkom adalimumaba.

Gnojni hidradenitis (HS)

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s gnojnim hidradenitisom liječenih jednom tjedno bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Uveitis

Sigurnosni profil adalimumaba u bolesnika s uveitisom liječenih svaki drugi tjedan bio je u skladu s poznatim sigurnosnim profilom adalimumaba.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu primjene

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

Infekcije

U pivotalnim kontroliranim ispitivanjima u odraslih i djece, stopa infekcija bila je 1,51 po bolesnik-godini u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Infekcije su prvenstveno uključivale nazofaringitis, infekciju gornjeg dišnog sustava i sinusitis. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

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

U kontroliranim i otvorenim ispitivanjima adalimumaba u odraslih i djece zabilježene su ozbiljne infekcije (u rijetkim slučajevima i sa smrtnim ishodom), među kojima i tuberkuloza (uključujući njezin milijarni oblik i izvanplućne lokalizacije) te invazivne oportunističke infekcije (npr. diseminirana ili ekstrapulmonalna histoplazmoza, blastomikoza, kokcidiodomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze nastupila je u prvih osam mjeseci liječenja, što može biti posljedica aktivacije postojećeg latentnog oblika bolesti.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godine u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 93 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

U kontroliranim dijelovima pivotalnih ispitivanja terapije adalimumabom koja su trajala barem 12 tjedana u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom, AS-om, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, HS-om, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, uz stopu od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti od 95 %) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih tumora kože (interval pouzdanosti od 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti od 95 %) uz stopu od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i stopu od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali uz stopu (interval pouzdanosti od 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno stopu od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritisom, stopa zloćudnih bolesti iz spontanijh prijava je približno 2,7 na 1000 bolesnik-godina liječenja. Stope nemelanomskih tumora kože i limfoma iz spontanijh prijava bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1000 bolesnik-godina liječenja (vidjeti dio 4.4).

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

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1 % bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar

nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja kod reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s reumatoidnim artritisom i psorijatičnim artritisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 104 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN (gornja granica normalnog raspona) zabilježeno je u 3,7 % bolesnika liječenih adalimumabom i 1,6 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 6,1 % bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3 % bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom je povišenje razine ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do < 4 godine.

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

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon induksijske terapije prilagođene tjelesnoj težini u trajanju do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN javilo se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja primalo istodobnu terapiju imunosupresivima.

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

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

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s HS-om, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 0,3 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početna doza od 80 mg u nultom tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te 105,0 dana u bolesnika iz kontrolne skupine, povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 2,4 % bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranom ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procjenjivala djelotvornost i sigurnost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan (N = 31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan (N = 32), nakon induksijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 63) ili induksijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placeba u 1. tjednu

i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 30), povišenja razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,1 % (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i povuklo se s nastavkom liječenja. Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zaprimljene su prijave zatajenja jetre kao i manje teških poremećaja jetre koji mogu prethoditi zatajenju jetre, kao što je hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α), ATK
oznaka: L04AB04

Hukyndra je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Adalimumab se specifično veže za TNF (faktor tumorske nekroze) i neutralizira biološku funkciju TNF-a blokirajući njegovu interakciju s površinskim staničnim TNF-receptorima p55 i p75.

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

Farmakodinamički učinci

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

U bolesnika s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i HS-om također je primijećeno naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću primijećeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje ekspresiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF α . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa (RA). Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocijenjena je u pet randomiziranih, dvostruko slijepih, dobro kontroliranih ispitivanja. Neki su bolesnici liječeni kroz razdoblje i do 120 mjeseci. Bol na mjestu primjene adalimumaba od 40 mg/0,4 ml ocjenjivala se u dvama randomiziranim, aktivnim lijekom kontroliranim, jednostruko slijepim, ukriženim ispitivanjima s dva razdoblja.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojeg prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali lijek Hukyndra ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se supkutano injekcijom ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom, ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

Ispitivanje RA III obuhvatilo je 619 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi $\geq$ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Treća je skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili injekcije placeba. Po završetku prva 52 tjedna, 457 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su se adalimumab u dozi od 40 mg/MTX primjenjivali svaka dva tjedna do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi $\geq$ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uvjetom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA V obuhvatilo je 799 odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim ranim reumatoidnim artritisom (srednja vrijednost trajanja bolesti kraća od 9 mjeseci) koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom. Tijekom 104 tjedna uspoređivana je djelotvornost kombiniranog liječenja (40 mg adalimumaba svaka dva tjedna/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaka dva tjedna) te monoterapije metotreksatom na smanjenje simptoma i znakova te brzinu progresije oštećenja zglobova kod reumatoidnog artritisa. Po završetku prva 104 tjedna, 497 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem se adalimumab u dozi od 40 mg primjenjivao svaka dva tjedna tijekom razdoblja do 10 godina.

U ispitivanjima RA VI i VII ocjenjivano je po 60 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom u dobi od ≥ 18 godina. Uključeni bolesnici su ili već tada primali adalimumab u dozi od 40 mg/0,8 ml i ocijenili prosječnu bol na mjestu primjene kao najmanje 3 cm (prema vizualnoj analognoj ljestvici [engl. *visual analogue scale*, VAS] od 0-10 cm) ili prethodno nisu primali biološke lijekove i započeli su liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg/0,8 ml. Bolesnici su bili randomizirani za primanje jednokratne doze adalimumaba od 40 mg/0,8 ml ili 40 mg/0,4 ml, nakon koje su pri sljedećoj primjeni primili jednu injekciju suprotne doze.

Primarna mjera ishoda ispitivanja RA I, II i III te sekundarna mjera ishoda ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24 odnosno 26 tjedana liječenja. Primarna mjera ishoda ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatna primarna mjera ishoda ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarna mjera ishoda ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života. Primarna mjera ishoda u ispitivanjima RA VI i VII bila je bol na mjestu injiciranja neposredno nakon injekcije, ocijenjena prema VAS ljestvici od 0-10 cm.

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5: ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje 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 mjeseci	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mjeseci	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mjeseci.	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5 %	23,2 %

^a Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

^{**} $p < 0,01$, adalimumab u usporedbi s placebom

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

U većine je bolesnika postignuti ACR odgovor održan u otvorenom produžetku ispitivanja RA III kada su praćeni do 10 godina. Kroz 5 godina, terapiju adalimumabom od 40 mg svaka dva tjedna nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab od 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4 %), 72 (63,2 %) odnosno 41 (36 %) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %), odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

U ispitivanju RA IV, odgovor ACR 20 u bolesnika liječenih adalimumabom uz standardnu skrb bio je statistički značajno bolji nego u bolesnika koji su primali placebo uz standardnu skrb ($p < 0,001$).

U ispitivanjima RA I-IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajno bolje odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već jedan do dva tjedna nakon početka liječenja.

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6: Postignuti ACR odgovor u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)

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

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

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

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

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, stope ACR odgovora održale su se tijekom praćenja u trajanju do 10 godina. Od 542 bolesnika randomizirana za primanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6 %) imala odgovor ACR 20, 127 bolesnika (74,7 %) odgovor ACR 50, a 102 bolesnika (60,0 %) odgovor ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija (DAS28 [CRP] < 2,6) postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata u usporedbi s 20,6 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana primjena adalimumaba i metotreksata pokazala se klinički i statistički superiornom monoterapiji metotreksatom ($p < 0,001$) i adalimumabom ($p < 0,001$) u postizanju niske aktivnosti bolesti u bolesnika s nedavno dijagnosticiranim umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom. Odgovor bolesnika u dvjema skupinama liječenima monoterapijom bio je sličan ($p = 0,447$). Od 342 ispitanika izvorno randomizirana za monoterapiju adalimumabom ili liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7 %) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultata za eroziju i rezultata za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata su nakon 6 i 12 mjeseci

pokazali znatno manju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom (vidjeti Tablicu 7).

Iz otvorenog produžetka ispitivanja RA III vidi se da je smanjenje stope progresije strukturnog oštećenja u određenog dijela bolesnika održano kroz 8 i 10 godina. U 81 od 207 bolesnika koji su prvotno bili liječeni adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiološka kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su prvotno bili liječeni adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiološka kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

Tablica 7: Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III

	Placebo/ MTX ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - adalimumab/MTX (interval pouzdanosti od 95 % ^b)	p- vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN ^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotreksat

^bintervali pouzdanosti od 95 % za razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene rezultata

^cna osnovi analize ranga

^dsuženje zglobnih prostora (engl. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 8).

Tablica 8: Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V

	MTX n = 257 (95 % -tni interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95 % -tni interval pouzdanosti)	Adalimumab/MTX n = 268 (95 % -tni interval pouzdanosti)	p- vrijednost ^a	p- vrijednos t ^b	p- vrijednos t ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0.151

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

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

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

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena početnog ukupnog zbroja bodova prema Sharpu ≤ 0,5) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8 % odnosno 61,2 %) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala

monoterapiju metotreksatom (37,4 % odnosno 33,5 %, $p < 0,001$) i monoterapiju adalimumaba (50,7 %, $p < 0,002$ odnosno 44,5 %, $p < 0,001$).

U otvorenom produžetku ispitivanja RA V, srednja vrijednost promjene ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici od početka ispitivanja do 10. godine iznosila je 10,8 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju metotreksatom, 9,2 u bolesnika izvorno randomiziranih za monoterapiju adalimumabom te 3,9 u bolesnika izvorno randomiziranih za liječenje kombinacijom adalimumaba i metotreksata. Odgovarajući udio bolesnika bez radiološke progresije iznosio je 31,3 %, 23,7 % odnosno 36,7 %.

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bila i unaprijed određena primarna mjera ishoda nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. U sva je četiri ispitivanja pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba zabilježeno statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ od početka ispitivanja do 6. mjeseca nego kod placeba, a u ispitivanju RA III isto je primijećeno i u 52. tjednu. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

U ispitivanju RA III, kod većine ispitanika koji su postigli poboljšanje fizičke funkcije i nastavili liječenje održano je poboljšanje tijekom 520 tjedana (120 mjeseci) otvorenog liječenja. Poboljšanje kvalitete života mjereno je do 156. tjedna (36 mjeseci) i poboljšanje se održalo tijekom tog razdoblja.

U ispitivanju RA V, poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ i fizičke komponente SF 36 nakon 52 tjedna bilo je veće u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($p < 0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom, i to se poboljšanje održalo tijekom 104 tjedna liječenja. Među 250 ispitanika koji su dovršili otvoreni produžetak ispitivanja, poboljšanja fizičke funkcije održala su se tijekom 10 godina liječenja.

Bol na mjestu primjene

Na temelju objedinjenih podataka iz ukriženih ispitivanja RA VI i VII utvrđena je statistički značajna razlika u boli na mjestu injiciranja neposredno nakon primjene između adalimumaba u dozi od 40 mg/0,8 ml i adalimumaba u dozi od 40 mg/0,4 ml (srednja vrijednost od 3,7 cm u odnosu na 1,2 cm prema VAS ljestvici od 0-10 cm, $p < 0,001$). To je predstavljalo medijan smanjenja boli na mjestu injiciranja od 84 %.

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivale su se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno ≥ 10 % površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine psorijaze [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73 % uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) ocijenjeno je 1212 bolesnika u tri razdoblja liječenja. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih

je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor $\geq$ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitivanim skupinama iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog” (53 % uključenih ispitanika) do „teškog” (41 %) i „vrlo teškog” (6 %).

U ispitivanju Psoriasis Study II (CHAMPION) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na metotreksat i placebo u 271 bolesnika. Bolesnici su primali placebo ili MTX u početnoj dozi od 7,5 mg, nakon čega se ona povećavala do 12. tjedna do maksimalne doze od 25 mg, ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) tijekom 16 tjedana. Nema dostupnih podataka o usporedbi adalimumaba i MTX-a za razdoblje terapije duže od 16 tjedana. Bolesnicima koji su primali MTX i koji su u 8. i/ili 12. tjednu postigli odgovor $\geq$ PASI 50 doza se nije dalje povećavala. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitanim skupinama iznosila je 19,7 a početni PGA rezultat kretao se u rasponu od „blagog” (< 1 %), preko „umjerenog” (48 %) do „teškog” (46 %) i „vrlo teškog” (6 %).

Bolesnici koji su sudjelovali u svim ispitivanjima faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 9 i 10).

Tablica 9: Ispitivanje Ps I (REVEAL) - Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu

	Placebo N = 398 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan 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 Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru		
^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba		

Tablica 10: Ispitivanje Ps II (CHAMPION) - Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu

	Placebo N = 53 n (%)	MTX N = 110 n (%)	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan 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 naspram placeba			
^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata			
^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba			
^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata			

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je u 33. tjednu pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili primjenjivati adalimumab ($p < 0,001$), uočen je „gubitak primjerenog odgovora” (PASI rezultat nakon 33. tjedna te u 52. tjednu ili prije njega koji je rezultirao odgovorom $<$ PASI 50 u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala

placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38 % (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

Ukupno su 233 bolesnika s odgovorom PASI 75 u 16. i 33. tjednu primala kontinuiranu terapiju adalimumabom kroz 52 tjedna u ispitivanju Psoriasis Study I te su nastavila s primanjem adalimumaba u otvorenom produžetku ispitivanja. Stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” i „minimalno” je u tih bolesnika iznosila 74,7 %, odnosno 59,0 % nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana). U analizi u kojoj su se svi bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog štetnih događaja ili nedostatka djelotvornosti ili kojima je doza povećavana smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” ili „minimalno” nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6 %, odnosno 55,7 %.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U razdoblju kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili, uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat „umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (rebound) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5 % (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor „bez bolesti” ili „minimalno” nakon 16 tjedana ponovnog liječenja, bez obzira na to jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1 % [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8 % [95/107] za bolesnike bez relapsa u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana terapije postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak, mjereno indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI), u usporedbi s placebom (ispitivanja I i II) i u usporedbi s MTX-om (ispitivanje II). U ispitivanju I uočeno je i značajno poboljšanje rezultata za cjelokupnu fizičku i mentalnu komponentu iz upitnika SF-36 u usporedbi s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50 % povećana s 40 mg svaka dva tjedna na 40 mg svaki tjedan, odgovor PASI 75 postignut je u 12. tjednu u 26,4 % (92/349) bolesnika i u 24. tjednu u 37,8 % (132/349) bolesnika.

U ispitivanju Psoriasis Study III (REACH) uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 72 bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i psorijazom šaka i/ili stopala. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 16 tjedana. U 16. tjednu je statistički značajno veći udio bolesnika koji su primali adalimumab postigao PGA rezultat „bez bolesti” ili „gotovo bez bolesti” za šake i/ili stopala u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (30,6 % u odnosu na 4,3 % [$p = 0,014$]).

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 11). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože (≥ 10 % tjelesne površine [60 % bolesnika] te < 10 % i ≥ 5 % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

Tablica 11: Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu ispitivanja Ps IV

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano	Adalimumab kontrolirano	Placebom kontrolirano	Adalimumab kontrolirano	Otvoreno
	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan 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 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2
^a p < 0,001, adalimumab <i>naspram</i> placeba					

Bolesnici liječeni adalimumabom pokazali su statistički značajna poboljšanja DLQI rezultata u 26. tjednu u odnosu na placebo.

HS (Hidradenitis suppurativa)

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenim produžetku ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim HS-om (Hidradenitis suppurativa, HS) koji nisu podnosili sistemske antibiotike, koji su imali kontraindikacije za njihovu primjenu ili nisu postigli zadovoljavajući odgovor na liječenje sistemskim antibioticima tijekom najmanje 3 mjeseca. Bolesnici u ispitivanjima HS-I i HS-II imali su bolest stadija II ili III prema Hurleyevoj klasifikaciji te najmanje 3 apscesa ili upalna nodula.

Ispitivanje HS-I (PIONEER I) ocjenjivalo je 307 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja nije bila dopuštena istodobna primjena antibiotika. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnicima koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba je u razdoblju B dodijeljeno liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan.

Ispitivanje HS-II (PIONEER II) ocjenjivalo je 326 bolesnika tijekom 2 razdoblja liječenja. Tijekom razdoblja A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim u dozi od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna pa sve do 11. tjedna. Tijekom ispitivanja, 19,3 % bolesnika nastavilo je terapiju oralnim antibioticima koje su uzimali pri uključivanju u ispitivanje. Nakon 12 tjedana terapije, bolesnici koji su tijekom razdoblja A primali adalimumab ponovno su randomizirani u razdoblju B u jednu od 3 terapijske skupine (adalimumab u dozi od 40 mg svaki tjedan, adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo od 12. do 35. tjedna). Bolesnici koji su u razdoblju A bili randomizirani za primanje placeba nastavili su primati placebo i u razdoblju B.

Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanjima HS-I i HS-II mogli su sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja u kojem se adalimumab primjenjivao svaki tjedan u dozi od 40 mg. Srednja vrijednost izloženosti u cjelokupnoj populaciji liječenoj adalimumabom iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku tekućinu.

Klinički odgovor

Smanjenje upalnih lezija i prevencija pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula ocjenjivali su se na temelju kliničkog odgovora gnojnog hidradenitisa (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* [HiSCR]; smanjenje ukupnog broja apscesa i upalnih nodula za najmanje 50 %, bez povećanja broja apscesa i bez povećanja broja drenirajućih fistula u odnosu na početnu vrijednost). Smanjenje kožne boli uzrokovane HS-om ocjenjivalo se uz pomoć brojčane ocjenske ljestvice u bolesnika koji su pri uključivanju u ispitivanje imali početni rezultat od 3 ili više na ljestvici od 11 bodova.

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom *naspram* onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane HS-om (vidjeti Tablicu 12). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti u 12. tjednu, ispitivanja HS I i II

	Ispitivanje HS I		Ispitivanje HS II	
	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki tjedan
Klinički odgovor gnojnog hidradenitisa (HiSCR) ^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %)*	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %)***
Smanjenje kožne boli za ≥ 30 % ^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***
*p < 0,05, ***p < 0,001, adalimumab <i>naspram</i> placeba				
^a Među svim randomiziranim bolesnicima.				
^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom HS-om ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol.				

Liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan značajno je smanjilo rizik od pogoršanja apscesa i drenirajućih fistula. Približno dvostruko veći udio bolesnika u skupini koja je u prvih 12 tjedana ispitivanja HS-I i HS-II primala placebo, *naspram* onih koji su liječeni adalimumabom, doživio je pogoršanje apscesa (23,0 % *naspram* 11,4 %) i drenirajućih fistula (30,0 % *naspram* 13,9 %).

Veća poboljšanja od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na placebo zabilježena su za kvalitetu života vezanu uz zdravlje specifičnu za kožne bolesti, koja se određivala indeksom kvalitete života kod dermatoloških bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index* [DLQI]; ispitivanja HS-I i HS-II), opće zadovoljstvo bolesnika farmakološkim liječenjem, koje se određivalo upitnikom za ocjenjivanje zadovoljstva farmakološkim liječenjem (engl. *Treatment Satisfaction Questionnaire – medication* [TSQM]; ispitivanja HS-I i HS-II) i fizičko zdravlje, koje se određivalo na temelju rezultata za cjelokupnu fizičku komponentu upitnika SF-36 (ispitivanje HS-I).

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doze smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 13).

Tablica 13: Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu nakon preraspodjele liječenja u 12. tjednu, do kada su primali adalimumab svaki tjedan

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg tjedno N = 70
24. tjedan	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. tjedan	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)
^a Bolesnici koji su ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan nakon 12 tjedana liječenja.			

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti sudjelovanje u ispitivanjima i vodili su se kao bolesnici bez odgovora.

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor i koji su nastavili terapiju adalimumabom svaki tjedan, stopa HiSCR-a u 48. tjednu iznosila je 68,3 %, a u 96. tjednu 65,1 %. Pri dugoročnijem liječenju adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan tijekom 96 tjedana nisu otkriveni novi nalazi povezani sa sigurnošću.

Među bolesnicima kojima je liječenje adalimumabom ukinuto u 12. tjednu u ispitivanjima HS-I i HS-II, stopa HiSCR-a zabilježena 12 tjedana nakon ponovnog uvođenja adalimumaba u dozi od 40 mg svaki tjedan vratila se na razine slične onima prije prekida liječenja (56,0 %).

Crohnova bolest

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

Indukcija kliničke remisije (definirana kao CDAI < 150) ispitivala se u dva ispitivanja, CD I (CLASSIC I) i CD II (GAIN). U ispitivanju CD I, 299 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su u jednu od četiri terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz daljnjeg tijeka ispitivanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM). U ispitivanju CD III su 854 bolesnika otvoreno primila 80 mg u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg svaki drugi tjedan, 40 mg svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

Stope indukcije remisije i stope odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 14.

Tablica 14: Indukcija kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

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

Sve p-vrijednosti odnose se na sparane usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

* p < 0,001

** p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije do 8. tjedna, dok su štetni događaji zabilježeni češće u skupini koja je primala 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58 % bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48 % bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Stope održavanja remisije i stope odgovora nalaze se u Tablici 15. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu, broj hospitalizacija i operacija povezanih s bolešću bio je statistički značajno smanjen u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu bolesnika koja je primala placebo.

Tablica 15: Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)

	Placebo	40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan	40 mg adalimumaba svaki tjedan
26. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinički odgovor (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
56. tjedan	N = 170	N = 172	N = 157
Klinička remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinički odgovor (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

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

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

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali odgovor, 43 % bolesnika koji su primali adalimumab kao terapiju održavanja imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30 % u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana nije dovelo do značajno većeg postotka odgovora (vidjeti dio 4.2).

117/276 bolesnika iz ispitivanja CD I i 272/777 bolesnika iz ispitivanja CD II i III praćeno je tijekom najmanje 3 godine otvorene terapije adalimumabom. 88 odnosno 189 bolesnika i dalje je bilo u kliničkoj remisiji. Klinički odgovor (CR-100) se održao u 102 odnosno 233 bolesnika.

Kvaliteta života

U 4. tjednu ispitivanja CD I i CD II, u bolesnika koji su randomizirani za primanje adalimumaba od 80/40 mg i adalimumaba od 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali

su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg svaka dva tjedna, a 246 bolesnika primalo je placebo. Klinički rezultati ocjenjivali su se radi određivanja indukcije remisije u osmom tjednu i održavanja remisije u 52. tjednu.

Bolesnici koji su primili indukciju adalimumabom u dozi od 160/80 mg u osmom su tjednu postigli kliničku remisiju u značajno većem postotku u odnosu na placebo i u ispitivanju UC-I (18 %, odnosno 9 %, $p = 0,031$) i u ispitivanju UC-II (17 %, odnosno 9 %, $p = 0,019$). U ispitivanju UC-II, među onima koji su uz adalimumab bili u remisiji u osmom tjednu, njih 21/41 (51 %) bilo je u remisiji u 52. tjednu.

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 16.

Tablica 16: Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan
52. tjedan	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18 %	30 %*
Klinička remisija	9 %	17 %*
Cijeljenje sluznice	15 %	25 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12 %	14 %**
Održana remisija	4 %	8 %*
Održano cijeljenje sluznice	11 %	19 %*

Klinička remisija je Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1 ;

Klinički odgovor je smanjenje početnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i ≥ 30 %, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] za ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

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

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

^a Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. tjednu, u 52. tjednu je njih 47 % imalo klinički odgovor, 29 % ih je bilo u remisiji, 41 % je imalo zacjeljivanje sluznice, a 20 % bilo je u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana.

Oko 40 % bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je u tih bolesnika bila smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno bili liječeni antagonistima TNF-a. Među bolesnicima koji nisu imali uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistima TNF-a remisiju je u 52. tjednu postiglo 3 % u skupini koja je primala placebo i 10 % u skupini koja je primala adalimumab.

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni produžetak ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75 % (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zamijećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s ulceroznim kolitisom u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je

primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s ulceroznim kolitisom bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

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

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebo kontroliranim ispitivanjima (UV I i II). Bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, nakon koje je slijedila doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Bila je dopuštena istodobna primjena stabilnih doza jednog nebiološkog imunosupresiva.

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

Ispitivanje UV II ocjenjivalo je 226 bolesnika s neaktivnim uveitisom kojima je na početku ispitivanja za kontrolu bolesti bilo potrebno kronično liječenje kortikosteroidima (oralni prednizon u dozi od 10 do 35 mg/dan). Nakon toga je uslijedilo obavezno postupno smanjivanje doze i potpuni prestanak primjene kortikosteroida do 19. tjedna.

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

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 tjedana. Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. tjedna do trenutka kada im je omogućen pristup adalimumabu.

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 17). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 1).

Tablica 17: Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II

Analiza Terapija	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	CI 95 % za HR ^a	p vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP ^c	0,57	0,39; 0,84	0,004

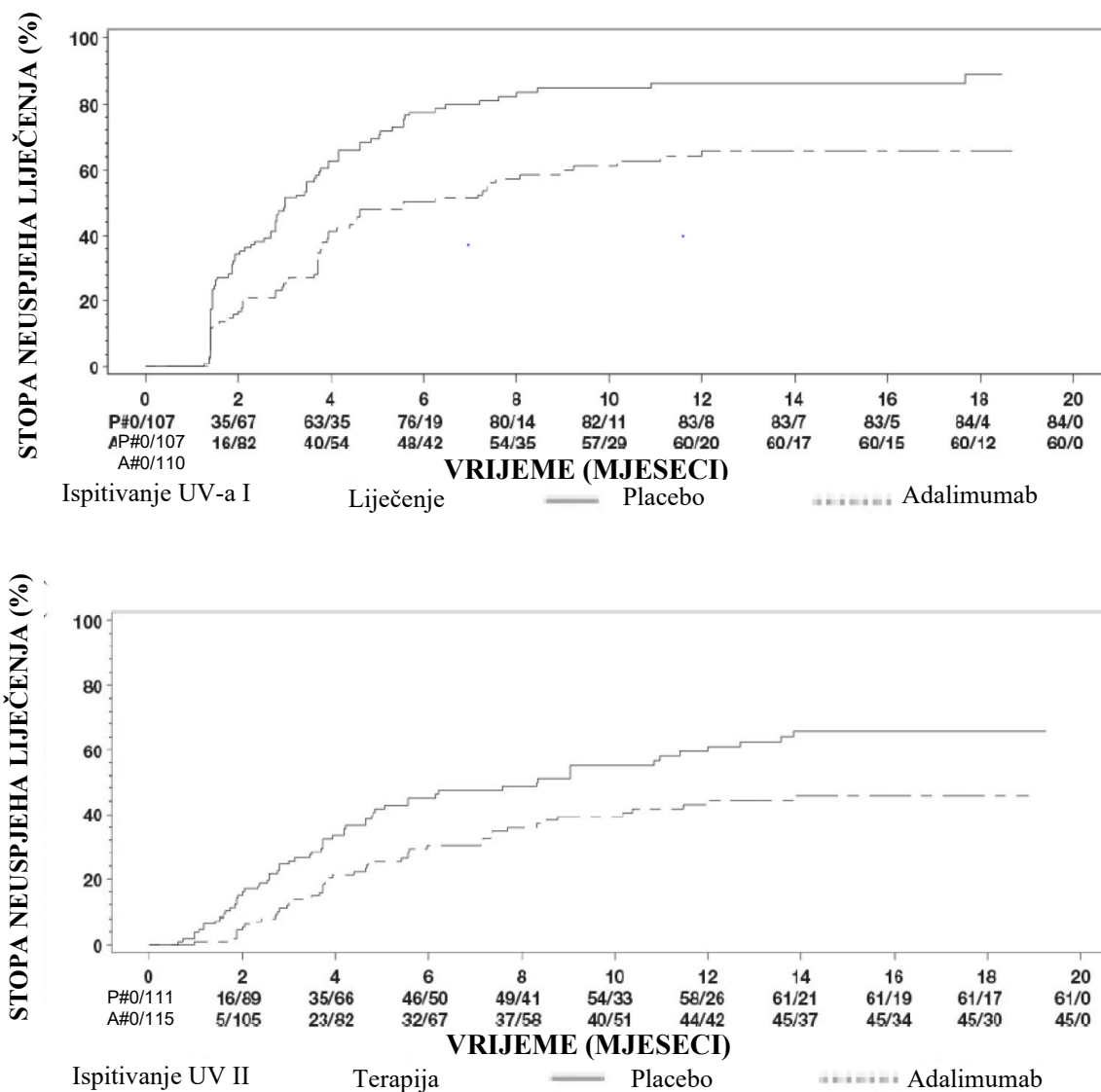
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

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

^b Dvostrana p-vrijednost iz log rang testa.

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

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II)



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

U ispitivanju UV I primijećene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placebo za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike primijećene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od 424 ispitanika uključena u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja UV I i UV II, 60 ispitanika nije zadovoljavalo kriterije (npr. zbog odstupanja ili zbog komplikacija koje su se razvile kao posljedica dijabetičke retinopatije, zbog operacije katarakte ili vitrektomije) i stoga nisu bili uključeni u primarnu analizu djelotvornosti. Od preostala 364 bolesnika, 269 ocjenjivih bolesnika (74 %) sudjelovalo je u otvorenom liječenju adalimumabom tijekom 78 tjedana. Prema pristupu

utemeljenom na opaženim podacima, u 216 (80,3 %) bolesnika bolest je bila u mirovanju (bez aktivnih upalnih lezija, stupanj prema broju stanica u prednjoj očnoj komori $\leq 0,5+$, stupanj prema замуćenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 178 (66,2 %) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6 % očiju. Podaci koji su dobiveni nakon 78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18 % to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8 % zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumabu, a srednje vrijednosti razlike bile su statistički značajne za opći vid, bol u oku, vid na blizinu, mentalno zdravlje i ukupan rezultat u ispitivanju UV I te za opći vid i mentalno zdravlje u ispitivanju UV II. Učinci povezani s vidom koji nisu brojčano išli u prilog adalimumabu bili su učinci na vid u boji u ispitivanju UV I, odnosno učinci na vid u boji, periferni vid i vid na blizinu u ispitivanju UV II.

Imunogenost

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

Pedijatrijska populacija

Adolescentni HS

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s HS-om. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s HS-om predviđa se na temelju dokazane djelotvornosti i povezanosti izloženosti i odgovora u odraslih bolesnika s HS-om kao i vjerojatnosti da su tijekom bolesti, patofiziologija i učinci djelatne tvari u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s HS-om temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju indukcijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30 . Bolesnici su bili pogodni za ispitivanje ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Sudjelovati su mogli i bolesnici koji su izgubili odgovor na prethodno liječenje infliksimabom ili koji ga nisu podnosili.

Svi ispitanici su primali otvorenu indukcijsku terapiju u dozi određenoj prema njihovoj početnoj tjelesnoj težini: 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu za ispitanike tjelesne težine ≥ 40 kg, odnosno 80 mg i 40 mg za ispitanike tjelesne težine < 40 kg.

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 18.

Tablica 18: Režim održavanja

Bolesnikova težina	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	20 mg svaki drugi tjedan	40 mg svaki drugi tjedan

Rezultati djelotvornosti

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija u 26. tjednu, definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10 .

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 19. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 20.

Tablica 19: Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece - PCDAI Klinička remisija i odgovor

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

*p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

Tablica 20: Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece - Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan	p-vrijednost ¹
Prekinuta primjena kortikosteroida	N = 33	N = 38	
26. tjedan	84,8 %	65,8 %	0,066
52. tjedan	69,7 %	60,5 %	0,420
Prekinuta primjena imunomodulatora²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7 %	38,1 %	0,608
52. tjedan	40,0 %	23,8 %	0,303

¹ p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

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

³ definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj, održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

U obje skupine su zabilježena statistički značajna povećanja (poboljšanja) indeksa tjelesne mase i brzine rasta u 26. i 52. tjednu u odnosu na početne vrijednosti.

Također su u obje skupine u odnosu na početne vrijednosti zabilježena statistički i klinički značajna poboljšanja parametara kvalitete života (uključujući IMPACT III).

Stotinu bolesnika (n = 100) iz ispitivanja pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću (engl. *Paediatric CD Study*) nastavilo je sudjelovanje u otvorenom dugotrajnom produžetku ispitivanja. Nakon 5 godina terapije adalimumabom, 74,0 % (37/50) od 50 bolesnika koji su ostali u ispitivanju i dalje je bilo u kliničkoj remisiji dok je 92,0 % (46/50) bolesnika i dalje imalo klinički odgovor prema PCDAI rezultatu.

Ulcerozni kolitis u djece

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju provedenom u 93 pedijatrijska bolesnika u dobi od 5 do 17 godina s umjerenim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3 boda, potvrđen centralno očitanim rezultatima endoskopije) koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju. Oko 16 % bolesnika u ispitivanju nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a. Bolesnicima koji su primali kortikosteroide pri uključivanju bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida nakon 4. tjedna.

U indukcijskom razdoblju ispitivanja 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog liječenja adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placebo u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu. Obje su skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu. Nakon izmjene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcijsko razdoblje primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu, 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i ≥ 30 % u odnosu na početne vrijednosti) ravnomjerno su randomizirana za primanje dvostruko slijepog liječenja održavanja adalimumabom u dozi od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan ili doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan. Prije izmjene i dopune plana ispitivanja, 12 dodatnih bolesnika koji su pokazali klinički odgovor po PMS-u randomizirano je za primanje placeba, no nije uključeno u potvrđnu analizu djelotvornosti.

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

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

Rezultati djelotvornosti

Koprimaryne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definirana kao PMS ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. *Full Mayo Score*, FMS) (definirana kao rezultat Mayo ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. tjednu.

Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. tjednu za pojedine dvostruko slijepe indukcijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 21.

Tablica 21: Klinička remisija prema PMS-u u 8. tjednu

	Adalimumab^a Maksimalno 160 mg u nultom tjednu/ placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b, c} Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)

^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu

^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu

^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu

Napomena 1: Obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu

Napomena 2: Za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjeru ishoda

U 52. tjednu klinička remisija prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinički odgovor prema FMS-u (definiran kao smanjenje rezultata Mayo ≥ 3 boda i ≥ 30 % u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice (definirano kao Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u u bolesnika u remisiji u 8. tjednu i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu procijenjeni su za bolesnike koji su primali adalimumab u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 22).

Tablica 22: Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

	Adalimumab^a Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31	Adalimumab^b Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31
Klinička remisija u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	9/31 (29,0 %)	14/31 (45,2 %)
Klinički odgovor u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	19/31 (61,3 %)	21/31 (67,7 %)
Cijeljenje sluznice u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	12/31 (38,7 %)	16/31 (51,6 %)
Klinička remisija u bolesnika u remisiji prema PMS-u u 8. tjednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija bez kortikosteroida u bolesnika s odgovorom prema PMS-u 8. tjednu ^c	4/13 (30,8 %)	5/16 (31,3 %)
^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan ^a Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan ^c U bolesnika koji su na početku ispitivanja primali istodobnu terapiju kortikosteroidima Napomena: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno induksijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu.		

Dodatne istraživačke mjere ishoda djelotvornosti uključivale su klinički odgovor prema indeksu aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI) (definiran kao smanjenje rezultata PUCAI ≥ 20 bodova u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI-u (definirana kao PUCAI < 10) u 8. i 52. tjednu (Tablica 23).

Tablica 23: Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI-u

	8. tjedan	
	Adalimumab^a Maksimalno 40 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b,c} Maksimalno 40 mg u nultom i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija prema PUCAI-u	10/30 (33,3 %)	22/47 (46,8 %)
Klinički odgovor prema PUCAI-u	15/30 (50,0 %)	32/47 (68,1 %)
	52. tjedan	
	Adalimumab^d Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31	Adalimumab^e Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31
Klinička remisija prema PUCAI-u u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	14/31 (45,2 %)	18/31 (58,1 %)
Klinički odgovor prema PUCAI-u u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	18/31 (58,1 %)	16/31 (51,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^d Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan ^e Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan Napomena 1: obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjere ishoda Napomena 3: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno induksijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu		

Među bolesnicima koji su liječeni adalimumabom i koji su primili ponovno induksijsko liječenje tijekom razdoblja održavanja, 2/6 (33 %) postiglo je klinički odgovor prema PMS-u u 52. tjednu.

Kvaliteta života

U skupinama liječenim adalimumabom zabilježena su klinički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u rezultatima IMPACT III upitnika i u rezultatima upitnika o radnoj učinkovitosti i smetnjama u radu (engl. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) kojeg su popunjavali njegovatelji.

Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrijednosti primijećeno je za skupine liječene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase u odnosu na početne vrijednosti zabilježeno je u ispitanika koji su primali visoku dozu održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/kg) svaki tjedan.

Uveitis u djece

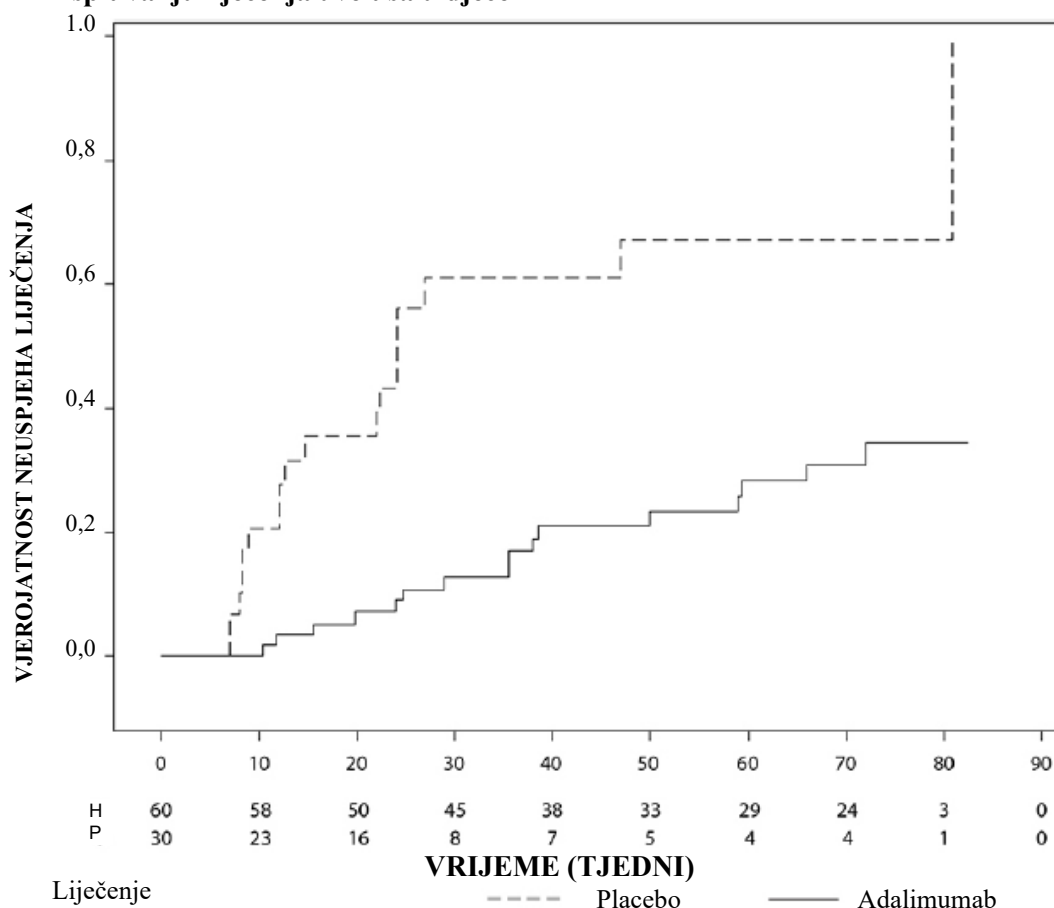
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana liječenja metotreksatom. Bolesnici su primali ili placebo ili 20 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine < 30 kg) odnosno 40 mg adalimumaba (ako su bili tjelesne težine $\geq$ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

Primarna mjera ishoda bilo je „vrijeme do neuspjeha liječenja”. Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na dulje razdoblje.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2, $p < 0,0001$ iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75 % u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom); H = Adalimumab (broj bolesnika pod rizikom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

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

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 µg/ml (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 µg/ml (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

U odraslih bolesnika sa psorijazom, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bila je 5 µg/ml tijekom primjene monoterapije dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan.

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih bolesnika s HS-om, najniže koncentracije adalimumaba u serumu u 2. i 4. tjednu iznosile su približno 7 do 8 µg/ml. Kada se adalimumab primjenjivao u dozi od 40 mg svaki tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže od 12. do 36. tjedna iznosila je približno 8 do 10 µg/ml.

Izloženost adalimumabu u adolescentnih bolesnika s HS-om predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Preporučeni režim doziranja za adolescente s HS-om je 40 mg svaki drugi tjedan. Budući da veličina tijela može utjecati na izloženost adalimumabu, adolescenti s većom tjelesnom težinom u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od primjene preporučene doze za odrasle od 40 mg svaki tjedan.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali dozu održavanja od 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7 µg/ml.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena induksijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ µg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ µg/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije

održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tjedno).

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s ulceroznim kolitisom, nakon udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 12 μ g/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 μ g/ml.

Nakon supkutane primjene doze određene na temelju tjelesne težine od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $5,01 \pm 3,28$ μ g/ml u 52. tjednu. Za bolesnike koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan, srednja vrijednost ($\pm$ SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $15,7 \pm 5,60$ μ g/ml u 52. tjednu.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 10 μ g/ml.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom predviđena je uz pomoć populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacije na temelju farmakokinetike u ostalim indikacijama u drugih pedijatrijskih bolesnika (psorijaza u djece, juvenilni idiopatski artritis, Crohnova bolest u djece i artritis povezan s entezitisom). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih dozom od 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih dozom od 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, HS-om, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim HS-om i pedijatrijske bolesnike tjelesne težine $\geq$ 40 kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom), utvrđena je veza između plazmatskih koncentracija i odgovora PedACR 50. Prividna plazmatska koncentracija adalimumaba uz koju se postiže polovica maksimalne vjerojatnosti za odgovor PedACR 50 (EC50) bila je 3 μ g/ml (95 % CI: 1 – 6 μ g/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti” ili „minimalno”. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti” ili „minimalno”, u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 μ g/ml (95 % CI: 0,4 – 47,6 odnosno 1,9 – 10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe za razlike u tjelesnoj težini, činilo se da spol i dob imaju minimalnog učinka na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog

adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanje embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedeno na makaki majmunima pri dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9 – 17 majmuna po skupini) nije pokazalo znakove oštećenja fetusa uslijed primjene adalimumaba. Nisu provedena ispitivanja kancerogenog potencijala ni standardna procjena toksičnosti za plodnost i postnatalne toksičnosti adalimumaba zbog nepostojanja odgovarajućih modela za protutijelo s ograničenom križnom reaktivnošću s TNF-om glodavaca i stvaranja neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagođavanje pH)
natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

4 godine

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25 °C u trajanju do 30 dana. Napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica mora se čuvati od svjetla i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 30 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj staklenoj štrcaljki (staklo tipa I) s fiksnom iglom veličine 29 G, proširenim hvatištima za prste, štitnikom za iglu te čepom klipa (bromobutilna guma).

Veličine pakiranja: 1 napunjena štrcaljka pakirana u PVC/PE blister, s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,8 ml otopine za injekciju u sustavu za ubrizgavanje na bazi igle (autoinjektor) koji sadrži napunjenu staklenu štrcaljku (staklo tipa I) s pričvršćenom iglom od 29 G i čepom klipa (bromobutilna guma). Brizgalica je jednokratna, ručni, mehanički uređaj za ubrizgavanje.

Veličine pakiranja: 1 ili 3 napunjenih brizgalica pakiranih u PVC/PE blister, s 1 ili 3 jastučića natopljenih alkoholom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/21/1589/007

Hukyndra 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
EU/1/21/1589/008
EU/1/21/1589/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15.srpnja 2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07/2026

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>