

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,4 ml sadrži 20 mg adalimumaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago svijetlosmeđa otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Juvenilni idiopatski artritis

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Amsparity je, u kombinaciji s metotreksatom, indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Amsparity se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitan u bolesnika mlađih od 2 godine.

##### *Artritis povezan s entezitisom*

Amsparity je indiciran za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

#### Plak psorijaza u djece

Amsparity je indiciran za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

## Crohnova bolest u djece

Amsparity je indiciran 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 ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

## Uveitis u djece

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

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcije, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Amsparity ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Amsparity potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

## Doziranje

### Pedijatrijska populacija

#### *Juvenilni idiopatski artritis*

#### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 1). Amsparity se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

**Tablica 1. Doza lijeka Amsparity za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 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.

Nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### Artritis povezan s entezitisom

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 2). Amsparity se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

**Tablica 2. Doza lijeka Amsparity za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom**

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### *Plak psorijaza u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 3). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 3. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom**

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Amsparity, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### *Crohnova bolest u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 4). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 4. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Indukcijska doza</b>	<b>Doza održavanja počevši od 4. tjedna</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu</li> </ul>	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu</li> </ul>	40 mg svaki drugi tjedan

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

- < 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 u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Uveitis u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 5). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

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

**Tablica 5. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s uveitisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
< 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 Amsparity 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 lijeka Amsparity u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

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

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u tim populacijama bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### Način primjene

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

Amsparity je dostupan i u drugim jačinama i oblicima.

### **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 oportunističkih infekcija (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 evidentirati.

#### 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 Amsparity 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 Amsparity 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 i 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 prednosti liječenja lijekom Amsparity (vidjeti „Druge oportunističke infekcije“).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Amsparity razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Amsparity 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 lijekom Amsparity 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 prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije zabilježene 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 Amsparity sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog ili 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 Amsparity (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti 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 Amsparity mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Amsparity 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, pojavili su se 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 Amsparity 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 smrtnih 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 s istodobnim šokom

ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Amsparity. 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 uzimali 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 Amsparity testirati na infekciju HBV-om. 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 Amsparity mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om 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 infekcije HBV-om mora se prekinuti terapija lijekom Amsparity i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

### Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis te periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Amsparity 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 Amsparity. 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 Amsparity 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 anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Amsparity 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 promjena 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, leukemije i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene 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 adalimumaba. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Amsparity 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 adalimumabom 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 u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Amsparity 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 Amsparity pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Amsparity u takvih bolesnika.

## Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe opažen 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 adalimumabom.

Bolesnici koji primaju adalimumab 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. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Amsparity mora davati oprezno. Primjena lijeka Amsparity 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 Amsparity.

## Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Amsparity mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Amsparity razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Amsparity 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 kirurškog zahvata treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Amsparity 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 pogoršava ili ne uzrokuje strikture.

## Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je 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. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

## Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio „Cijepljenje“ iznad.

## Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom 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 lijekom Amsparity i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a“).

Kombinirana terapija lijekom Amsparity 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 te bi je trebale nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon primjene posljednje doze lijeka Amsparity.

### Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2 100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1 500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (major) 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 artritismom 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, male (minor) urođene mane, prijevremeni porođaj, porođajnu veličinu i ozbiljne ili oportunističke infekcije, a nije prijavljeno nijedno mrtvorođenje ni zloćudna bolest. Na interpretaciju podataka mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja, uključujući malu veličinu uzorka i dizajn koji nije uključivao randomizaciju.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali 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  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore 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 Amsparity 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**

Adalimumab može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Amsparity 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 (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom 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 nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Prijavljene su ozbiljne nuspojave kod primjene adalimumaba. 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 prikazane su dolje u tablici 6 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ) 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 6. Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidiodomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom mycobacterium avium), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis <sup>1</sup>
Dobročudne, 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 <sup>1</sup>
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom <sup>1</sup> , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) <sup>1</sup> , kaposijev sarkom
Poremećaj 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 <sup>1</sup> , vaskulitis
	rijetko	anafilaksa <sup>1</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina 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 hipoesteziiju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni inzult <sup>1</sup> , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) <sup>1</sup>

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
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 <sup>1</sup> , 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 <sup>1</sup> , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralni izljev <sup>1</sup>
	rijetko	plućna fibroza <sup>1</sup>
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	perforacija crijeva <sup>1</sup>
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B <sup>1</sup> , autoimuni hepatitis <sup>1</sup>
	nepoznato	zatajenje jetre <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) <sup>1</sup> , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija <sup>1</sup> , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem <sup>1</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , angioedem <sup>1</sup> , kutani vaskulitis <sup>1</sup> , lihenoidna kožna reakcija <sup>1</sup>
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa <sup>1</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu <sup>1</sup>
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)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija <sup>1</sup>
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine <sup>2</sup>
Ozljede, 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

<sup>1</sup> uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

<sup>2</sup> 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 ispitivanjima 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.



## 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 pretežito obuhvaćale 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, kokcidioidomikoza, pneumocistis, kandidijaza, aspergiloza i listerioza). Većina slučajeva tuberkuloze dijagnosticirana 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 artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim s entezitismom) nisu zabilježene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu zabilježene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu zabilježene 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 zabilježene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina 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 oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritismom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, zabilježene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95 %) u 5 291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 bolesnik-godina u 3 444 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 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinomi skvamoznih stanica javljali su se (interval pouzdanosti 95 %) u stopi od

2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 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 6 427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od približno 3,3 godine, zabilježena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1 000 bolesnik-godina. Zabilježena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1 000 bolesnik-godina, a limfoma približno 1,3 na 1 000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritismom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1 000 bolesnik-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1 000 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) 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 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 artritismom i psorijatičnim artritismom, 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 artritismom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritismom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježeno je u 6,1 % bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3 % bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom su povišenja ALT-a zabilježena pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nisu zabilježena povišenja ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do < 4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitismom, 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 Crohnovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenja ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN javila su se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji 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  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  x GGN.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 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  $\geq 3$  x GGN zabilježena su u 2,4 % bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenja su bila prolazna i riješila su se 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 su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

#### Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije štetnih događaja 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: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene 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- $\alpha$ ). ATK oznaka: L04AB04

Amsparity je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://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 s IC50 od 0,1 do 0,2 nM).

### Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritismom zabilježeno 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 uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitismom i gnojnim hidradenitismom zabilježeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću zabilježeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje ekspimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF $\alpha$ . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Odrasli s reumatoidnim artritismom*

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3 000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima 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.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozama 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 adalimumab u dozama od 20, 40 ili 80 mg ili placebo.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa 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 supkutanim injekcijom 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 umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozama od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su tijekom ispitivanja 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, dok je treća 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 svaki drugi tjedan do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi od 18 godina i starijih s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa. 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

solu zlata. Bolesnici su bili 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 reumatoidnim artritismom u ranoj fazi (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 svaki drugi tjedan/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaki drugi tjedan) te monoterapije metotreksatom na smanjenje znakova i simptoma 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 svaki drugi tjedan tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24 odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

#### ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih su postignuti odgovori ACR 20, 50 i 70 bio je dosljedan u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaki drugi tjedan prikazani su u tablici 7.

**Tablica 7. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebo (postotak bolesnika)**

Odgovor	Ispitivanje RA I <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA II <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> / MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\* p < 0,01, adalimumab naspram placeba

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 primjene adalimumaba 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 40 mg svaki drugi tjedan nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4 %), 72 (63,2 %) odnosno 41 (36 %) imalo odgovore ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom u dozi od

40 mg svaki drugi tjedan nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %), odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovore 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 značajne odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placeboom 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 postignuti su brži i značajno bolji ACR odgovori nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovori održani su tijekom 104 tjedna liječenja (vidjeti tablicu 8).

**Tablica 8. ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)**

Odgovor	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-vrijedn ost <sup>a</sup>	p-vrijedn ost <sup>b</sup>	p-vrijedn ost <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparnom 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 svaki drugi tjedan, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6 %) imala odgovore ACR 20, 127 bolesnika (74,7 %) odgovore ACR 50, a 102 bolesnika (60,0 %) odgovore ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ( $\text{DAS28 (CRP)} < 2,6$ ) 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 približno 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, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti tablicu 9).

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 uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska 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 uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

**Tablica 9. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III**

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

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95 %

<sup>c</sup> na osnovi analize ranga

<sup>d</sup> suženje zglobnih prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (tablica 10).

**Tablica 10. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V**

	MTX n = 257 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval pouzdanosti)	p- vrijedno st <sup>a</sup>	p- vrijedno st <sup>b</sup>	p- vrijedno st <sup>c</sup>
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	3,7 (2,7 –	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

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-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 od početne vrijednosti ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici  $\leq 0,5$ ) 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 adalimumabom (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 bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratkog upitnika o zdravstvenom stanju (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatima za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljim ocjenama 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 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 upitnika SF 36 u 52. tjednu 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.

### *Plak psorijaza u odraslih*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno  $\geq 10$  % površine tijela i PASI rezultat od  $\geq 12$  ili  $\geq 10$ ) 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 su se ispitivale 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 (ispitivanje psorijaze Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1 212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaki drugi tjedan, 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 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a početna vrijednost rezultata prema općoj procjeni liječnika (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 svih ispitanih skupina 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 psorijaze faze II i III 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 primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti tablice 11 i 12).

**Tablica 11. Ispitivanje Ps I (REVEAL) - Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 814 n (%)</b>
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab naspram placeba

**Tablica 12. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)</b>
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab naspram placeba

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab naspram metotreksata

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab naspram placeba

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab ( $p < 0,001$ ), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. tjedna i u 52. tjednu ili prije 52. tjedna 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 ponovnog liječenja, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna ponovnog liječenja.

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. Stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ i „minimalno“ su u tih bolesnika iznosile 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, stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ ili „minimalno“ nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosile su 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 vremenu 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 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 opažen 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 placebo (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 placebo.

U otvorenom produžetku ispitivanja, među bolesnicima čija je doza zbog PASI odgovora manjeg od 50 % povećana s 40 mg svaki drugi tjedan 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. Ocjene psorijaze noktiju uključivale su 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 13). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ( $\geq 10$  % tjelesne površine [60 % bolesnika] te  $< 10$  % i  $\geq 5$  % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

**Tablica 13. Ispitivanje Ps IV Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu**

Mjera ishoda	16. tjedan Placebom kontrolirano		26. tjedan Placebom kontrolirano		52. tjedan 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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001, adalimumab naspram placeba

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

#### *Crohnova bolest u odraslih*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (indeks aktivnosti Crohnove 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) ispitala 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 ispitivane skupine koje su primale: placebo u nultom i 2. tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, adalimumab u dozi od 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u 2. tjednu te adalimumab u dozi od 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u 2. tjednu. 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 u 2. tjednu, 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 istraživanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika u sklopu otvorenog liječenja primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg u 2. tjednu. U 4. tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba 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. tjedna.

Indukcija remisije i stopa kliničkog 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 za adalimumab naspram placeba

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg zabilježene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala dozu od 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. Održavanje remisije i stope kliničkog 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 terapije, 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
<b>26. tjedan</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinička remisija	17 %	40 %*	47 %*
Klinički odgovor (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana <sup>a</sup>	3 % (2/66)	19 % (11/58)**	15 % (11/74)**
<b>56. tjedan</b>	<b>N = 170</b>	<b>N = 172</b>	<b>N = 157</b>
Klinička remisija	12 %	36 %*	41 %*
Klinički odgovor (CR-100)	17 %	41 %*	48 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana <sup>a</sup>	5 % (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

\* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparana usporedba udjela

\*\* p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparana usporedba udjela

<sup>a</sup> onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43 % bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba 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 do 4. tjedna nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija održavanja nastavi do

12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana nije dalo bitno veći postotak 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 nastavilo je biti 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 u dozama od 80/40 mg i 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 56. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

#### Uveitis u odraslih

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 oštrini vida (engl. *best corrected visual acuity*, BCVA).

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II ispunjavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja za koji 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 16). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti sliku 1).

**Tablica 16. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II**

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

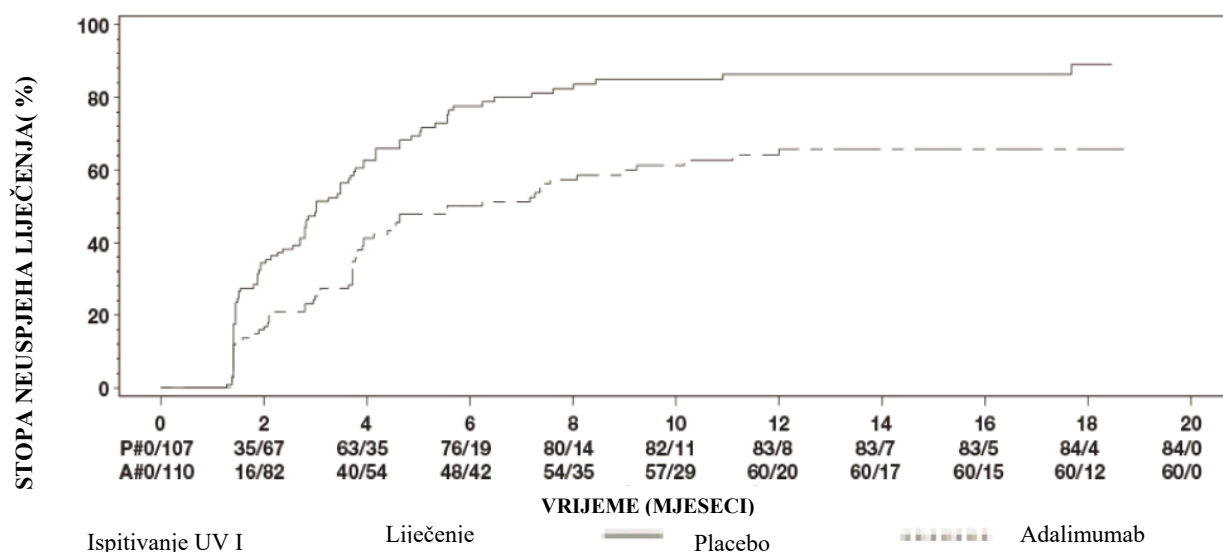
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

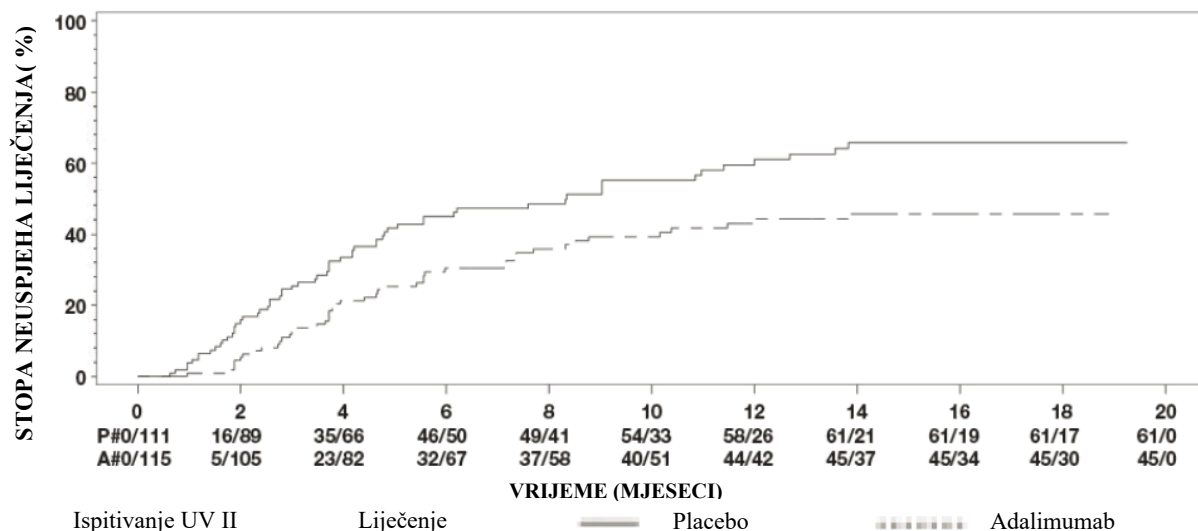
<sup>a</sup> HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

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

<sup>c</sup> 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 zabilježene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike zabilježene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključenih 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) te su stoga bili isključeni iz primarne analize 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 zamućenju 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 prikupljeni nakon 78. tjedna su uglavnom bili u skladu s navedenim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon tog razdoblja. 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 stvoriti 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

### *Juvenilni idiopatski artritis (JIA)*

#### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA-e (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

#### pJIA I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-ova) i/ili prednizona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u tablici 17.

**Tablica 17. Raspodjela bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja**

Dobne skupine	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primati ili 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz dodatna 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za  $\geq 30$  % od početnog stanja u  $\geq 3$  od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću  $\geq 2$  aktivna zgloba i poboljšanjem za  $> 30$  % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

**Tablica 18. Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA**

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
<b>Faza</b>				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ishodi za djelotvornost				
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Razbuktavanje bolesti na kraju razdoblja od 32 tjedna <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>



Skupina	MTX		Bez MTX-a	
<b>Faza</b>				
Medijan vremena do razbuktavanja bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

<sup>a</sup> Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

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

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

Među bolesnicima koji su imali odgovor u 16. tjednu (n=144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovori uglavnom su bili bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela uz kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom nego uz monoterapiju adalimumabom. Uzimajući to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a u monoterapiji samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

## pJIA II

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a manje njih je prijavilo primjenu kortikosteroida ili NSAID-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR 30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n=27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

### Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritismom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bila je postotna promjena broja aktivnih zglobova zahvaćenih artritismom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi smanjene pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost) od početka ispitivanja do 12. tjedna, koja je postignuta uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata za broj aktivnih zglobova zahvaćenih artritismom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta zahvaćenih entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

## Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. Physician Global Assessment, PGA) od  $\geq 4$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 20\%$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 10\%$  uz vrlo debele lezije ili rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike (engl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) od  $\geq 20$  ili  $\geq 10$  uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

**Tablica 19. Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“, liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“ njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“ održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

## 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  $\geq 40$  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  $\geq 40$  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 20.

**Tablica 20. Režim održavanja**

Tjelesna težina bolesnika	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 21. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u tablici 22.

**Tablica 21. 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*
<b>26. tjedan</b>			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
<b>52. tjedan</b>			
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 22. 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 <sup>1</sup>
<b>Prekinuta primjena kortikosteroida</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
<b>Prekinuta primjena imunomodulatora<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remisija fistula<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

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

<sup>3</sup> 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.

#### *Uveitis u djece*

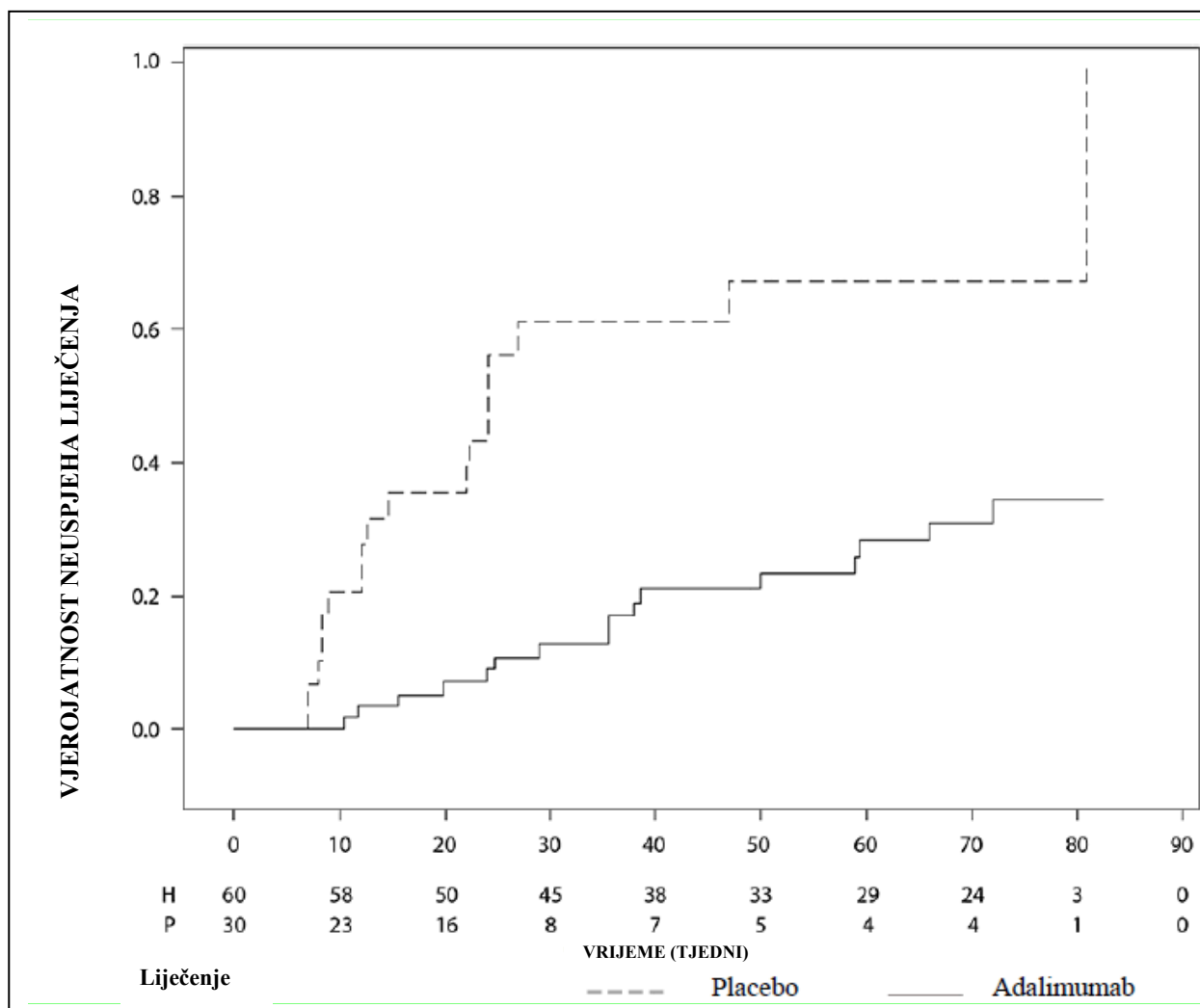
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartikularnim JIA-om u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno  $7,4 \pm 5,8$   $\mu$ g/ml (79 % CV).

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 iznosile su  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml u bolesnika tjelesne težine  $\geq$  40 kg (160/80 mg) i  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/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 iznosile su  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najnižih koncentracija održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa primjene svaki drugi tjedan na svaki tjedan, srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, tjedno) i  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, tjedno).

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 manjoj od 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

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

Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom 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  $\mu$ g/ml (95 % CI: 1-6  $\mu$ g/ml).

Veze između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđene su 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  $\mu$ g/ml (95 % CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

#### Odrasli

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 bila je 64 % u tri ispitivanja. 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) klirensi su bili u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V<sub>ss</sub>) 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 artritismom kretale su se u rasponu od 31 % do 96 % koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom srednje vrijednosti najnižih koncentracija lijeka u stanju dinamičke ravnoteže

iznosile 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 svakog drugog 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.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u 2. tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 5,5 µg/ml. Primjenom udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u 2. tjednu postižu se najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 12 µg/ml tijekom razdoblja indukcije. 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 odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 do 10 µg/ml.

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

### Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike na temelju podataka dobivenih u više od 1 300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Opaženo 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.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala 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, odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidin klorid hidrat  
saharoza  
dinatrijev edetat dihidrat  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

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

Jedna napunjena štrcaljka lijeka Amsparity može se čuvati na temperaturama do maksimalno 30 °C tijekom vremenskog razdoblja od 30 dana. Štrcaljku se mora zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 30 dana.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Amsparity 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu (staklo tipa I), s čepom klipa (klorobutilna guma) i iglom sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 2 napunjene štrcaljke (0,4 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom, svaka napunjena štrcaljka je u blisteru.

### **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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/001



## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago svijetlosmeđa otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Juvenilni idiopatski artritis

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Amsparity je, u kombinaciji s metotreksatom, indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Amsparity se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitivan u bolesnika mlađih od 2 godine.

##### *Artritis povezan s entezitisom*

Amsparity je indiciran za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

#### Plak psorijaza u djece

Amsparity je indiciran za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

### Adolescentni gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Amsparity je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u 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 u djece

Amsparity je indiciran 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 ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

### Ulcerozni kolitis u djece

Amsparity je indiciran 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 u djece

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

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcije, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Amsparity ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Amsparity potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

### Doziranje

#### Pedijatrijska populacija

##### *Juvenilni idiopatski artritis*

##### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 1). Amsparity se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

**Tablica 1. Doza lijeka Amsparity za bolesnike s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 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.

Nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

*Artritis povezan s entezitisom*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 2). Amsparity se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

**Tablica 2. Doza lijeka Amsparity za bolesnike s artritisom povezanim s entezitisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom mlađih od 6 godina.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

*Plak psorijaza u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 3). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 3. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Amsparity, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

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

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom.

Doziranje adalimumaba u tih bolesnika utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Amsparity 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 Amsparity u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan može se razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom Amsparity. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom Amsparity svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

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

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 12 godina u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

*Crohnova bolest u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 4). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 4. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Indukcijska doza</b>	<b>Doza održavanja počevši od 4. tjedna</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu</li></ul> <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više induksijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu</li></ul>	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu</li></ul> <p>U slučaju kada je potreban brži odgovor na liječenje, imajući na umu da rizik od nuspojava može biti veći kod primjene više induksijske doze, može se primijeniti sljedeća doza:</p>	40 mg svaki drugi tjedan

• 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu
--

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

- < 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 u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Ulcerozni kolitis u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s ulceroznim kolitisom u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 5). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 5. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom**

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i</li> <li>• 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)</li> </ul>	40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i</li> <li>• 80 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)</li> </ul>	80 mg svaki drugi tjedan

\* Pedijatrijski bolesnici koji navršše 18 godina dok uzimaju lijek Amsparity 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 adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan u različitim jačinama i/ili oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Uveitis u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 6). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

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

**Tablica 6. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s uveitisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
< 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 Amsparity 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 lijeka Amsparity u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

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

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u tim populacijama bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

#### Način primjene

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

Amsparity je dostupan i u drugim jačinama i oblicima.

### **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 evidentirati.

#### 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 Amsparity 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 Amsparity 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 i bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Amsparity (vidjeti „Druge oportunističke infekcije“).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Amsparity razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Amsparity 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 lijekom Amsparity 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 prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije zabilježene 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 novu pojavu tuberkuloze. Prijave su obuhvaćale slučajeve pulmonalne i ekstrapulmonalne (tj. diseminirane) tuberkuloze.

Prije početka liječenja lijekom Amsparity sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog ili 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 Amsparity (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti 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 Amsparity mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Amsparity 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, pojavili su se 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 Amsparity 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 smrtnih 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 s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Amsparity. 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 uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Amsparity testirati na infekciju HBV-om. 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 Amsparity mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om 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 infekcije HBV-om mora se prekinuti terapija lijekom Amsparity i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

#### Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis te periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Amsparity 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 Amsparity. 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 Amsparity 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 anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga

ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Amsparity treba odmah obustaviti i započeti odgovarajuću terapiju.

### Imunosupresija

U ispitivanju 64 bolesnika s reumatoidnim artritisom liječena adalimumabom nije zabilježeno smanjenje odgođene preosjetljivosti, sniženje razina imunoglobulina niti promjena 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 artritisom s dugotrajnom, izrazito aktivnom upalnom bolešću. Prema postojećim saznanjima, mogući rizik od razvoja limfoma, leukemije i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mlađih 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 mlađih 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 adalimumaba. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Amsparity 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 adalimumabom 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 u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Amsparity 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 Amsparity pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Amsparity u takvih bolesnika.

### Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe opažen 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 adalimumabom.

Bolesnici koji primaju adalimumab 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. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Amsparity mora davati oprezno. Primjena lijeka Amsparity 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 Amsparity.

### Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Amsparity mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Amsparity razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Amsparity 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 etanercepta i anakinre, slične toksičnosti se također mogu pojaviti i za vrijeme liječenja anakinrom u kombinaciji s drugim antagonistima TNF-a. Stoga se kombinacija 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 kirurškog zahvata treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Amsparity 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 pogoršava ili ne uzrokuje strikture.

## Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je 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. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

## Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio „Cijepljenje“ iznad.

## Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom 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 lijekom Amsparity i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a“).

Kombinirana terapija lijekom Amsparity 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 te bi je trebale nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon primjene posljednje doze lijeka Amsparity.

## Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2 100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1 500 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećanu stopu malformacija u novorođenčeta.

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritismom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija velikih (major) 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 artritismom 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, male (minor) 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.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali 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  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore 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 Amstarity 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**

Adalimumab može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Amstarity mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9 506 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 (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6 089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3 801 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 nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Prijavljene su ozbiljne nuspojave kod primjene adalimumaba. 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 prikazane su dolje u tablici 7 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ) 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 7. Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
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 <sup>1</sup>
Dobročudne, 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 <sup>1</sup>
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom <sup>1</sup> , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) <sup>1</sup> kaposijev sarkom
Poremećaj 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 <sup>1</sup> , vaskulitis

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	rijetko	anafilaksa <sup>1</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina 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 inzult <sup>1</sup> , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup> , 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 <sup>1</sup> , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralni izljev <sup>1</sup>
	rijetko	plućna fibroza <sup>1</sup>



Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	perforacija crijeva <sup>1</sup>
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B <sup>1</sup> , autoimuni hepatitis <sup>1</sup>
	nepoznato	zatajenje jetre <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) <sup>1</sup> , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija <sup>1</sup> , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem <sup>1</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , angioedem <sup>1</sup> , kutani vaskulitis <sup>1</sup> , lihenoidna kožna reakcija <sup>1</sup>
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa <sup>1</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu <sup>1</sup>
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)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija <sup>1</sup>
	manje često	upala

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprothrombinogena (uključujući protrombinogena na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine <sup>2</sup>
Ozljede, 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

<sup>1</sup> uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

<sup>2</sup> 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 ispitivanjima 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 (*Hidradenitis suppurativa*)

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 pretežito obuhvaćale 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 dijagnosticirana 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 artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim s entezitismom) nisu zabilježene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu zabilježene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu zabilježene 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 zabilježene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitismom. Zloćudne bolesti nisu zabilježene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina 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 oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, ankilozantnim spondilitismom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritismom, psorijazom, gnojnim hidradenitismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitismom i uveitisom, zabilježene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95 %) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 bolesnik-godina u 3 444 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 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinomi skvamoznih stanica javljali su se u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 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 6 427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od približno 3,3 godine, zabilježena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1 000 bolesnik-godina. Zabilježena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1 000 bolesnik-godina, a limfoma približno 1,3 na 1 000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritismom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1 000 bolesnik-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1 000 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) 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 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 artritismom i psorijatičnim artritismom, 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 artritismom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritismom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN zabilježeno je u 6,1 % bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3 % bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom su povišenja ALT-a zabilježena pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nisu zabilježena povišenja ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom u dobi od 2 do < 4 godine.

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitismom, 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 Crohnovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenja ALT-a  $\geq 3 \times$  GGN javila su se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji 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, nakon kojih slijede doze od 40 mg svaki tjedan, počevši od 4. tjedna) u bolesnika s gnojnim hidradenitismom, 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 (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 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 kolitismom (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 indukcijskog 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 indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo 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 povišenja su bila prolazna i riješila se 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 su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

#### Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije štetnih događaja 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: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene 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- $\alpha$ ). ATK oznaka: L04AB04

Amsparity je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://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 s  $IC_{50}$  od 0,1 do 0,2 nM).

#### Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritismom zabilježeno 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 uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitismom i gnojnim hidradenitismom zabilježeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja

adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću zabilježeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje eksprimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF $\alpha$ . Endoskopska ispitivanja intestinalne mukoze pokazala su znakove zacjeljivanja sluznice u bolesnika liječenih adalimumabom.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### *Odrasli s reumatoidnim artritisom*

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3 000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima 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.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozama 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 adalimumab u dozama od 20, 40 ili 80 mg ili placebo.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozama od 20 ili 40 mg primjenjivao se supkutanom injekcijom ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebo (jedan tjedan adalimumab, drugi tjedan placebo), 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 umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozama 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, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili injekcije placeba (jedan tjedan 40 mg adalimumaba, drugi tjedan placebo). 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 svaki drugi tjedan do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi od 18 godina i starijih s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa. 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 oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u ranoj fazi (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 svaki drugi tjedan/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaki drugi tjedan) te monoterapije metotreksatom na smanjenje znakova i simptoma 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 svaki drugi tjedan tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24 odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

#### ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih su postignuti terapijski odgovori ACR 20, 50 i 70 bio je dosljedan u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaki drugi tjedan prikazani su u tablici 8.

**Tablica 8. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)**

Odgovor	Ispitivanje RA I <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA II <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\* p < 0,01, adalimumab naspram placeba

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 primjene adalimumaba 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 u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4 %), 72 (63,2 %) odnosno 41 (36 %) imalo odgovore ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %) odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovore 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 značajne 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 postignuti su brži i značajno bolji ACR odgovori nego uz monoterapiju metotreksatom

odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovori održani su tijekom 104 tjedna liječenja (vidjeti tablicu 9).

**Tablica 9. ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)**

Odgovor	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-vrijednost <sup>a</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>	p-vrijednost <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparnom 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 svaki drugi tjedan, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6 %) imala odgovore ACR 20, 127 bolesnika (74,7 %) odgovore ACR 50, a 102 bolesnika (60,0 %) odgovore ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 (CRP) < 2,6) 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 artritisom. 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 približno 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, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti tablicu 10).

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 uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska 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 uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo



znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

**Tablica 10. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III**

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

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95 %

<sup>c</sup> na osnovi analize ranga

<sup>d</sup> suženje zglobnih prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (tablica 11).

**Tablica 11. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V**

	MTX n = 257 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval pouzdanosti)	p- vrijedno st <sup>a</sup>	p- vrijedno st <sup>b</sup>	p- vrijedn ost <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena od početne vrijednosti ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici  $\leq 0,5$ ) 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 adalimumabom (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 bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ-a s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratkog upitnika o zdravstvenom stanju (engl. *Short Form Health Survey*, SF-36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatima za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljim ocjenama 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 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-a i fizičke komponente upitnika 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.

### *Plak psorijaza u odraslih*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno  $\geq 10$  % površine tijela i PASI rezultat od  $\geq 12$  ili  $\geq 10$ ) 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 su se ispitivale 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) evaluirano je 1 212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaki drugi tjedan, 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 izvorno randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina iznosila je 18,9, a početni rezultat prema općoj procjeni liječnika (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 svih ispitanih skupina 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 psorijaze faze II i III 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 primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti tablice 12 i 13).

**Tablica 12. Ispitivanje Ps I (REVEAL) - Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 814 n (%)</b>
$\geq$ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

<sup>b</sup>  $p < 0,001$ , adalimumab naspram placeba

**Tablica 13. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) Rezultati djelotvornosti u 16. tjednu**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)</b>
$\geq$ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  adalimumab naspram placeba

<sup>b</sup>  $p < 0,001$  adalimumab naspram metotreksata

<sup>c</sup>  $p < 0,01$  adalimumab naspram placeba

<sup>d</sup>  $p < 0,05$  adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab ( $p < 0,001$ ), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. i u ili prije 52. tjedna 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 ponovnog liječenja odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna ponovnog liječenja.

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. Stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ i „minimalno“ su u tih bolesnika iznosile 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, stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ ili „minimalno“ nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosile su 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 vremenu 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 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 opažen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

Nakon 16 tjedana terapije postignuto je značajno poboljšanje u odnosu na početak liječenja, 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 svaki drugi tjedan 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 14). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ( $\geq 10$  % tjelesne površine [60 % bolesnika] te  $< 10$  % i  $\geq 5$  % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

**Tablica 14. Ispitivanje Ps IV Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu**

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano		Placebom 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 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab naspram placeba

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

#### *Gnojni hidradenitis u odraslih*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (*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 primiti 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 primiti 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 gnojnim hidradenitisom 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 gnojnim hidradenitisom (vidjeti tablicu 15). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od egzacerbacije bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

**Tablica 15. 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) <sup>a</sup>	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 % <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , adalimumab naspram placeba

<sup>a</sup> Među svim randomiziranim bolesnicima.

<sup>b</sup> Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom  $\geq 3$  prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 do 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 doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti tablicu 16).

**Tablica 16. Udio bolesnika<sup>a</sup> koji su postigli HiSCR<sup>b</sup> u 24. i 36. tjednu nakon preraspodjele liječenja u 12. tjednu, do kada su primali adalimumab svaki tjedan**

	Placebo	Adalimumab 40 mg	Adalimumab 40 mg
--	---------	------------------	------------------

	<b>(ukidanje liječenja)</b> N = 73	<b>svaki drugi tjedan</b> N = 70	<b>svaki tjedan</b> N = 70
24. tjedan	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. tjedan	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Bolesnici koji su ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan nakon 12 tjedana liječenja.

<sup>b</sup> Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti ispitivanja 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 u odraslih*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1 500 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI]  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). 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) ispitala 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 4 ispitivane skupine: placebo u nultom tjednu i u 2. tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, adalimumab u dozi od 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u 2. tjednu te adalimumab u dozi od 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u 2. tjednu. 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 u 2. tjednu, a druga skupina je primila placebo u nultom tjednu i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze bili su isključeni iz ispitivanja i stoga nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika u sklopu otvorenog liječenja primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg u 2. tjednu. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od  $\geq 70$ ) 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. tjedna.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u tablici 17.

**Tablica 17. 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 %*

	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
Klinički odgovor (CR-100)	24 %	37 %	49 %**	25 %	38 %**

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

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg zabilježene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala dozu od 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. Održavanje remisije i stopa kliničkog odgovora nalaze se u tablici 18. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu terapije, 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 18. Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)**

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

\* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparana usporedba udjela

\*\* p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparana usporedba udjela

<sup>a</sup> onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43 % bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba imalo je klinički odgovor na liječenje do 12. tjedna u odnosu na 30 % u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji do 4. tjedna nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija održavanja nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana nije dalo bitno veći postotak 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 nastavilo je biti 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 u dozama od 80/40 mg i 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 56. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

### Uveitis u odraslih

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 замуćenju staklovine (engl. *vitreous haze [VH] grade*) te najboljoj korigiranoj oštirini vida (engl. *best corrected visual acuity, BCVA*).

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II ispunjavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja za koji 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 19). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti sliku 1).

**Tablica 19. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II**

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR <sup>a</sup>	95 % CI za HR <sup>a</sup>	P vrijednost <sup>b</sup>
<b>Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I</b>						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--

Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36; 0,70	< 0,001
<b>Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II</b>						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP <sup>c</sup>	0,57	0,39; 0,84	0,004

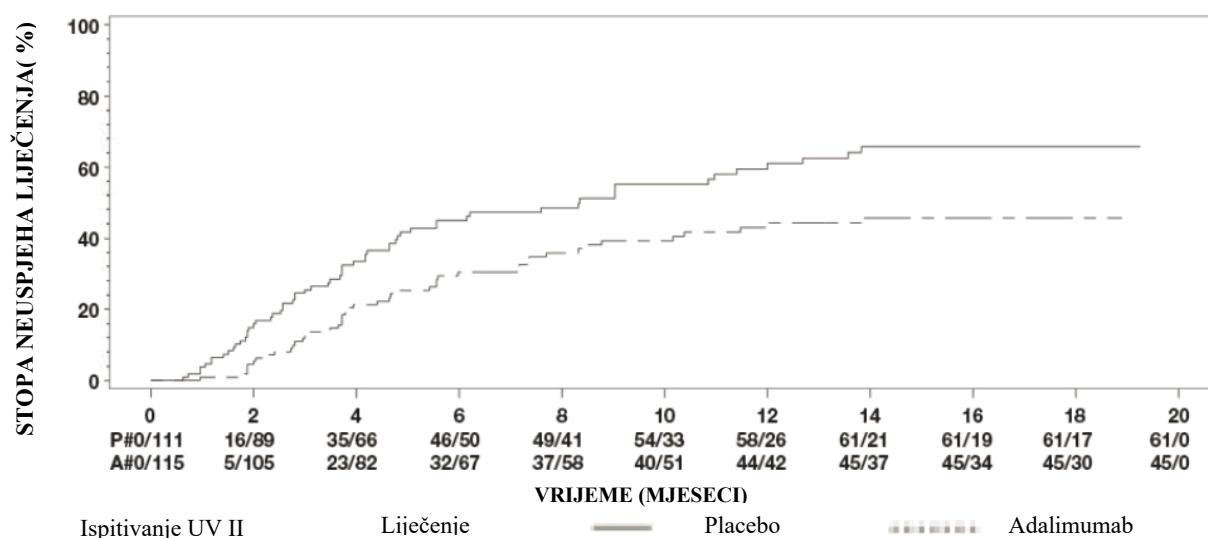
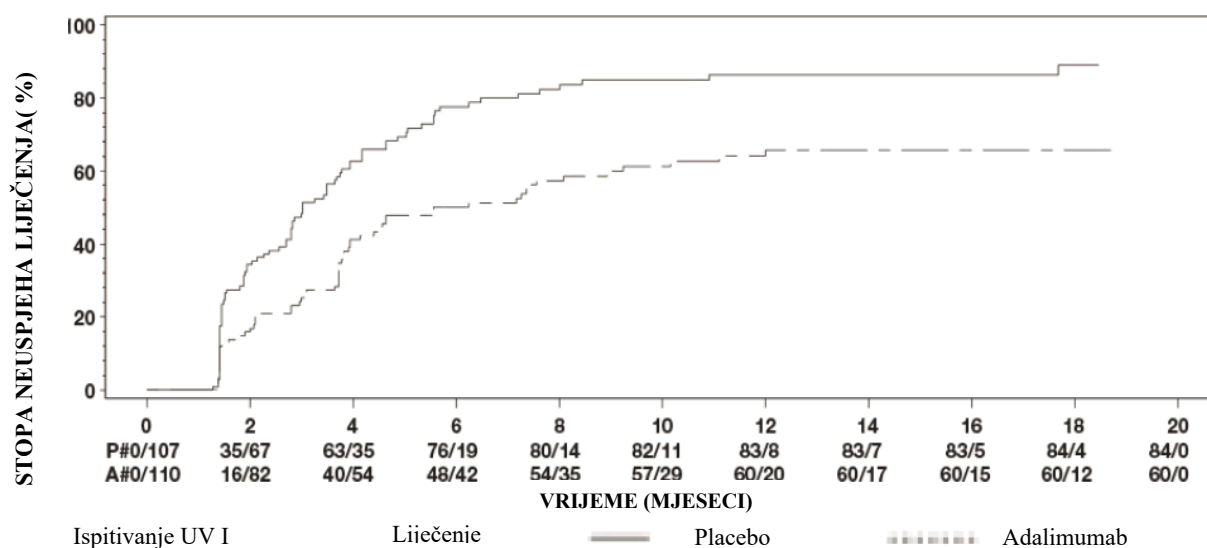
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

<sup>a</sup> HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

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

<sup>c</sup> 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 zabilježene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike zabilježene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 424 ispitanika uključenih 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 zamućenju 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 prikupljeni nakon 78. tjedna su uglavnom bili u skladu s navedenim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon tog razdoblja. 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 stvoriti 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

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

#### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)*

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA-e (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

#### pJIA I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-ova) i/ili prednizona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u tablici 20.

### **Tablica 20. Raspodjela bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja**

Dobne skupine	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primati ili 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz dodatna 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za  $\geq 30\%$  od početnog stanja u  $\geq 3$  od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću  $\geq 2$  aktivna zgloba i poboljšanjem za  $> 30\%$  u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

**Tablica 21. Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA**

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
<b>Faza</b>				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ishodi za djelotvornost				
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Razbuktavanje bolesti na kraju razdoblja od 32 tjedna <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>
Medijan vremena do razbuktavanja bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

<sup>a</sup> Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

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

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

Među bolesnicima koji su imali odgovor u 16. tjednu (n=144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovori uglavnom su bili bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela uz kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom nego uz monoterapiju adalimumabom. Uzimajući to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a u monoterapiji samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

## pJIA II

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartrikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu

dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a manje njih je prijavilo primjenu kortikosteroida ili NSAID-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR 30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n=27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

#### Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritisom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bila je postotna promjena broja aktivnih zglobova zahvaćenih artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi smanjene pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost) od početka ispitivanja do 12. tjedna, koja je postignuta uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata za broj aktivnih zglobova zahvaćenih artritisom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta zahvaćenih entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

#### Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. Physician Global Assessment, PGA) od  $\geq 4$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 20\%$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 10\%$  uz vrlo debele lezije ili rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike (engl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) od  $\geq 20$  ili  $\geq 10$  uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

**Tablica 22. Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu**

	<b>MTX<sup>a</sup> N = 37</b>	<b>Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38</b>
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“, liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“ njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“ održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

#### *Adolescentni gnojni hidradenitis*

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđa se na temelju dokazane djelotvornosti i povezanosti izloženosti i odgovora u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom kao i vjerojatnosti da su tijekom bolesti, patofiziologija i učinci lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom 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 23.

**Tablica 23. Režim održavanja**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Niska doza</b>	<b>Standardna doza</b>
< 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 24. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u tablici 25.

**Tablica 24. Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece – PCDAI klinička remisija i odgovor**

	<b>Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93</b>	<b>Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95</b>	<b>P vrijednost*</b>
<b>26. tjedan</b>			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
<b>52. tjedan</b>			
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 25. Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece – Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula**

	<b>Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan</b>	<b>Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan</b>	<b>P vrijednost<sup>1</sup></b>
<b>Prekinuta primjena kortikosteroida</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
<b>Prekinuta primjena imunomodulatora<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remisija fistula<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

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

<sup>3</sup> 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  $\geq 2$  boda i  $\geq 30\%$  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 prema PMS-u randomizirano je za primanje placebo, 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  $PMS \leq 2$  bez pojedinačnog podrezultata  $> 1$ ) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. Full Mayo Score, FMS) (definirana kao rezultat Mayo  $\leq 2$  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 slijepo indukcijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u tablici 26.

**Tablica 26. Klinička remisija prema PMS-u u 8. tjednu**

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

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Ne uključujući otvorenu indukcijsku 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 indukcijske 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  $\geq 3$  boda i  $\geq 30\%$  u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definirano kao Mayo endoskopski podrezultat  $\leq 1$ ) 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 27).

**Tablica 27. Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31</b>
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%)

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31</b>
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 u 8. tjednu <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan

<sup>c</sup> 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

Dotadne 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  $\geq$  20 bodova u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI-u (definirana kao PUCAI < 10) u 8. i 52. tjednu (tablica 28).

**Tablica 28. Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI-u**

	<b>8. tjedan</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47</b>
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%)
	<b>52. tjedan</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31</b>
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%)

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> 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

<sup>d</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan

<sup>e</sup> 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 indukcijsko liječenje tijekom razdoblja održavanja, 2/6 (33%) postiglo je klinički odgovor prema FMS-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*

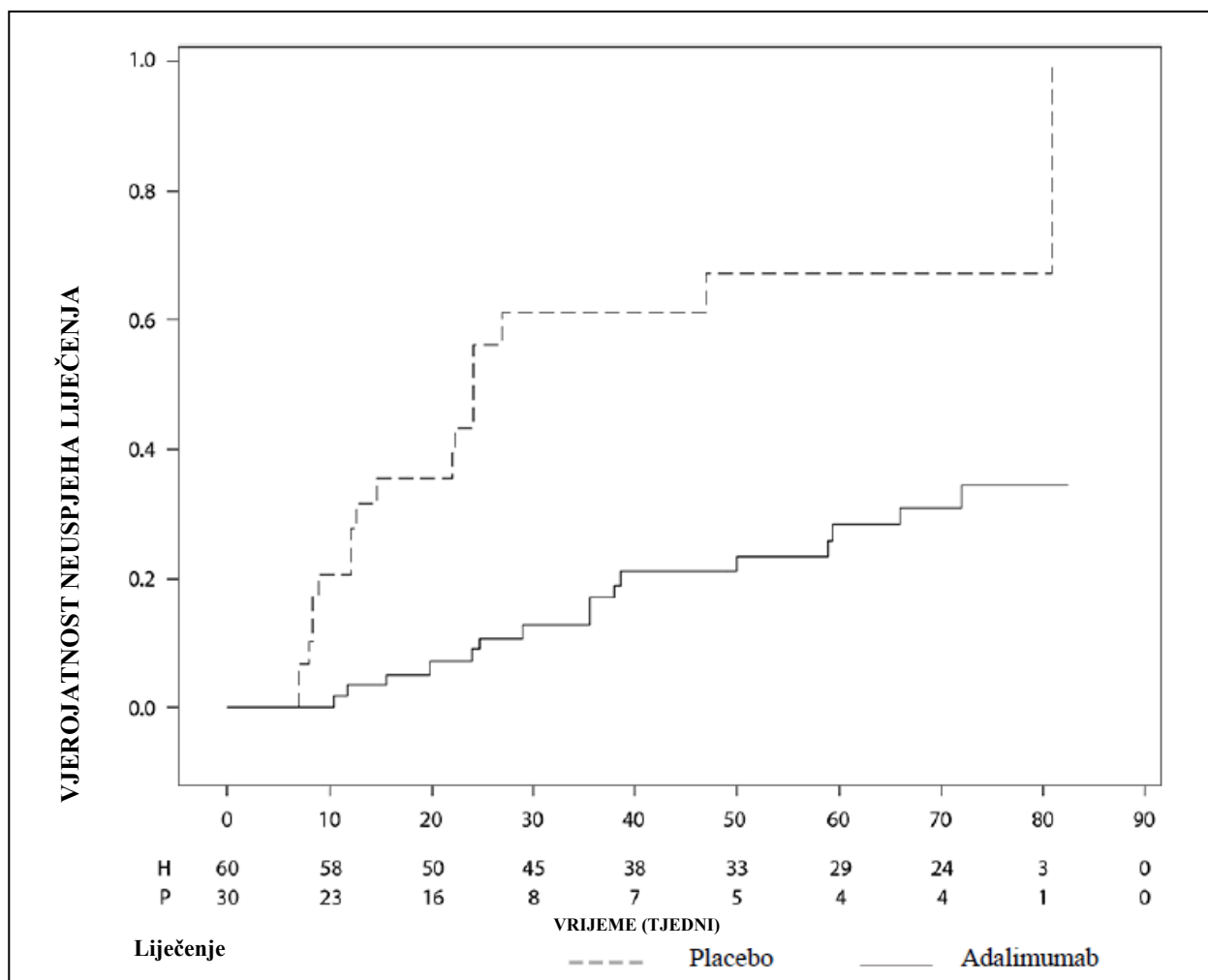
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 ≥ 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 primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartikularnim JIA-om u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritismom povezanim s entezitismom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost  $\pm$  SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno  $7,4 \pm 5,8$   $\mu$ g/ml (79 % CV).

Izloženost adalimumabu u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom 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 gnojnim hidradenitisom 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.

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 iznosile su  $15,7 \pm 6,6$   $\mu$ g/ml u bolesnika tjelesne težine  $\geq$  40 kg (160/80 mg) i  $10,6 \pm 6,1$   $\mu$ g/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 iznosile su  $9,5 \pm 5,6$   $\mu$ g/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i  $3,5 \pm 2,2$   $\mu$ g/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najnižih koncentracija održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa primjene svaki drugi tjedan na svaki tjedan, srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su  $15,3 \pm 11,4$   $\mu$ g/ml (40/20 mg, tjedno) i  $6,7 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml (20/10 mg, tjedno).

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  $5,01 \pm 3,28$   $\mu$ 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  $15,7 \pm 5,60$   $\mu$ g/ml u 52. tjednu.

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 manjoj od 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

#### 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  $\mu$ g/ml (95 % CI: 1-6  $\mu$ g/ml).

Veze između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđene su 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  $\mu$ g/ml (95 % CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

## Odrasli

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 bila je 64 % u tri ispitivanja. 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) klirensi su bili 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 kretale su se u rasponu od 31 % do 96 % koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najnižih koncentracija adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosile 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 svakog drugog 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 gnojnim hidradenitisom, 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.

Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, nakon udarne doze od 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 40 mg u 2. tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 5,5 µg/ml. Primjenom udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u 2. tjednu postižu se najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 12 µg/ml tijekom razdoblja indukcije. 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 odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 do 10 µg/ml.

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

## Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike na temelju podataka dobivenih u više od 1 300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema razlikama tjelesne težine, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Opaženo 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 ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti pojedinačne doze, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala 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 odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
saharoza  
dinatrijev edetat dihidrat  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna bočica lijeka Amsparity može se čuvati na temperaturama do maksimalno 30 °C tijekom vremenskog razdoblja od 30 dana. Bočicu je potrebno zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 30 dana.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u bočici za jednokratnu primjenu (staklo tipa I), s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i „flip-off“ zatvaračem.

1 pakiranje od 2 kutije, od kojih svaka sadrži:

1 bočicu (0,8 ml sterilne otopine), 1 praznu sterilnu štrcaljku za injekciju, 1 iglu, 1 nastavak za bočicu i 2 jastučića natopljena 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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



▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago svijetlosmeđa otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Amsparity je indiciran za:

- liječenje umjereno teškog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u aktivnoj fazi u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti, uključujući metotreksat, nije postignut zadovoljavajući odgovor.
- liječenje teškog oblika aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu bili prethodno liječeni metotreksatom.

Amsparity se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat ili kada kontinuirana primjena metotreksata nije prikladna.

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

## Juvenilni idiopatski artritis

### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis*

Amsparity je, u kombinaciji s metotreksatom, indiciran za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih u kojih prethodnim liječenjem jednim ili više antireumatika koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije postignut zadovoljavajući odgovor. Amsparity se može davati kao monoterapija u slučajevima nepodnošenja metotreksata ili kada nastavak terapije metotreksatom nije prikladan (za djelotvornost monoterapije vidjeti dio 5.1). Adalimumab nije ispitan u bolesnika mlađih od 2 godine.

### *Artritis povezan s entezitisom*

Amsparity je indiciran za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji ne podnose konvencionalnu terapiju (vidjeti dio 5.1).

## Aksijalni spondiloartritis

### *Ankilozantni spondilitis (AS)*

Amsparity je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalno liječenje.

### *Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a*

Amsparity je indiciran za liječenje teškog oblika aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a kod odraslih, ali s objektivnim znakovima upale u obliku povišenog C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili nalaza magnetne rezonance (MRI), u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove) ili koji ih ne podnose.

## Psorijatični artritis

Amsparity je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor. Pokazalo se da adalimumab smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova mjerenu radiološki u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te da popravlja fizičku funkciju zglobova.

## Psorijaza

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

### Plak psorijaza u djece

Amsparity je indiciran za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 ili više godina u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

### Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Amsparity je indiciran 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

Amsparity je indiciran 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 kod bolesnika koji ih ne podnose ili im je takva terapija kontraindicirana.

### Crohnova bolest u djece

Amsparity je indiciran 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 ili u kojih su takve vrste terapija kontraindicirane.

### Ulcerozni kolitis

Amsparity je indiciran 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 koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

### Ulcerozni kolitis u djece

Amsparity je indiciran 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

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

### Uveitis u djece

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

Nakon odgovarajuće poduke o tehnici ubrizgavanja injekcije, bolesnici mogu sami sebi davati injekcije lijeka Amsparity ako njihov liječnik procijeni da je to moguće provesti, uz medicinsko praćenje po potrebi.

Tijekom liječenja lijekom Amsparity potrebno je prilagoditi ostalu istodobno primijenjenu terapiju (npr. kortikosteroide i/ili imunomodulatore).

## Doziranje

### *Reumatoidni artritis*

U odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom preporučena doza lijeka Amsparity iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Za vrijeme liječenja lijekom Amsparity treba nastaviti primjenu metotreksata.

Za vrijeme liječenja lijekom Amsparity može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova 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 Amsparity u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje 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, valja razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### Prekid terapije

Možda će biti potrebno prekinuti terapiju, primjerice prije kirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije. Dostupni podaci upućuju na to da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida od 70 dana ili duže rezultiralo jednako jakim kliničkim odgovorom i sličnim sigurnosnim profilom kao i primjena prije prekida terapije.

### *Ankilozantni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a te psorijatični artritis*

U bolesnika s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom preporučena doza lijeka Amsparity iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

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

### *Psorijaza*

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Amsparity je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaki drugi tjedan, počevši jedan tjedan nakon početne doze.

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 Amsparity u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je vrlo pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja dozom od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doziranja (vidjeti dio 5.1). Ako se s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doziranje se potom može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)*

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

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

Ako liječenje treba privremeno prekinuti, Amsparity 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).

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Crohnova bolest*

Preporučena induksijska doza lijeka Amsparity u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti je 80 mg u nultom tjednu, praćena dozom od 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 četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana), a zatim 80 mg u drugom tjednu (primijenjenom u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), uz napomenu da je rizik od razvoja štetnih događaja veći prilikom indukcije.

Nakon indukcije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prestao uzimati lijek Amsparity, a znakovi i simptomi bolesti su se opet pojavili, Amsparity se može ponovno primijeniti. Postoji malo podataka o ponovnoj primjeni lijeka Amsparity kada je prekid terapije trajao dulje 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 Amsparity u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Amsparity 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 niti u tom vremenskom razdoblju nema odgovora na liječenje, potrebno je pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### *Ulcerozni kolitis*

Preporučena indukcijska doza lijeka Amsparity u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u nultom tjednu (primijenjena u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao dvije injekcije od 40 mg na dan kroz dva uzastopna dana) i 80 mg u drugom tjednu (primijenjena u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). 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 Amsparity u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati doziranje na 40 mg lijeka Amsparity svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

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

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### *Uveitis*

Preporučena doza lijeka Amsparity 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. Iskustvo sa započinjanjem liječenja samo lijekom Amsparity je ograničeno. Liječenje lijekom Amsparity 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 Amsparity.

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

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu.

#### *Oštećenje bubrega i/ili jetre*

Nije ispitivano djelovanje adalimumaba u tim populacijama bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

### Pedijatrijska populacija

#### *Juvenilni idiopatski artritis*

#### *Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u dobi od 2 i više godina*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 1). Amsparity se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

**Tablica 1. Doza lijeka Amsparity za bolesnike s poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
10 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 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.

Nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

*Artritis povezan s entezitismom*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s artritisom povezanim s entezitismom u dobi od 6 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 2). Amsparity se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

**Tablica 2. Doza lijeka Amsparity za bolesnike s artritisom povezanim s entezitismom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
15 kg do < 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan

Adalimumab nije ispitivan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitismom mlađih od 6 godina.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

*Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis*

Nema relevantne primjene adalimumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikacije ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

*Plak psorijaza u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s plak psorijazom u dobi od 4 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 3). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 3. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 16 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako je indicirano ponovno liječenje lijekom Amsparity, potrebno je pridržavati se gore navedenih smjernica za doziranje i trajanje liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocjenjivala se tijekom srednjeg razdoblja od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

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

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Doziranje adalimumaba u tih bolesnika utvrđeno je na temelju farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Amsparity 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 Amsparity u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan može se razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, primjena antibiotika može se nastaviti i tijekom liječenja lijekom Amsparity. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom Amsparity svakodnevno koristi topikalnu antiseptičku tekućinu za ispiranje lezija uzrokovanih gnojnim hidradenitisom.

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

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

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 12 godina u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

*Crohnova bolest u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s Crohnovom bolešću u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 4). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 4. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Indukcijska doza</b>	<b>Doza održavanja počevši od 4. tjedna</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"><li>40 mg u nultom tjednu i 20 mg u drugom tjednu</li></ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu</li></ul>	20 mg svaki drugi tjedan



<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Indukcijska doza</b>	<b>Doza održavanja počevši od 4. tjedna</b>
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu</li> </ul> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu</li> </ul>	40 mg svaki drugi tjedan

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

- < 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 u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Ulcerozni kolitis u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za bolesnike s ulceroznim kolitisom u dobi od 6 do 17 godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 5). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

**Tablica 5. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Indukcijska doza</b>	<b>Doza održavanja počevši od 4. tjedna*</b>
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i</li> <li>40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)</li> </ul>	40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>160 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i</li> <li>80 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)</li> </ul>	80 mg svaki drugi tjedan

\* Pedijatrijski bolesnici koji navrš 18 godina dok uzimaju lijek Amsparity 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 adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Amsparity može biti dostupan u različitim jačinama i/ili oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### *Uveitis u djece*

Preporučena doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s uveitisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (tablica 6). Amsparity se primjenjuje supkutanom injekcijom.

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

**Tablica 6. Doza lijeka Amsparity za pedijatrijske bolesnike s uveitisom**

<b>Tjelesna težina bolesnika</b>	<b>Režim doziranja</b>
< 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 Amsparity 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 lijeka Amsparity u djece u dobi od < 6 godina (vidjeti dio 5.2).

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 2 godine u ovoj indikaciji.

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

Amsparity može biti dostupan i u drugim jačinama i/ili oblicima, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

#### Način primjene

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

Amsparity je dostupan i u drugim jačinama i oblicima.

### **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 evidentirati.

## 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 Amsparity 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 Amsparity 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 i bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Amsparity (vidjeti „Druge oportunističke infekcije“).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Amsparity razviju nove infekcije potrebno je pažljivo pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Amsparity 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 lijekom Amsparity 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 prijavljene su ozbiljne infekcije, uključujući sepsu, uzrokovane bakterijama, mikobakterijama, invazivnim gljivicama, parazitima, virusima, ili druge oportunističke infekcije poput listerioze, legioneloze i pneumocistisa.

Ostale ozbiljne infekcije zabilježene 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 Amsparity sve bolesnike se mora podvrgnuti pretragama za otkrivanje i aktivnog ili 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 Amsparity (vidjeti dio 4.3).

U svim niže opisanim situacijama potrebno je vrlo pažljivo procijeniti 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 Amsparity mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Amsparity 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, pojavili su se 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 Amsparity 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 smrtnih 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 s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Amsparity. 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 uzimali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen), a bilo je i slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Amsparity testirati na infekciju HBV-om. 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 Amsparity mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om 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 infekcije HBV-om u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija infekcije HBV-om mora se prekinuti terapija lijekom Amsparity i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporne mjere.

### Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radiografskih dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis te periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Amsparity 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 Amsparity. 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 Amsparity 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 anafilaksu, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Amsparity 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 promjena 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, leukemije i ostalih zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i mlađih 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 mlađih 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 adalimumaba. Rizik od pojave hepatospleničnog T-staničnog limfoma u bolesnika liječenih lijekom Amsparity 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 adalimumabom 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 u anamnezi, potrebno je prije i za vrijeme liječenja lijekom Amsparity 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 Amsparity pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, stvaranje (nastanak) modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidi liječenja lijekom Amsparity u takvih bolesnika.

### Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe opažen 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 adalimumabom.

Bolesnici koji primaju adalimumab 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. Zato se bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Amsparity mora davati oprezno. Primjena lijeka Amsparity 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 Amsparity.

### Autoimuni procesi

Za vrijeme primjene lijeka Amsparity mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Amsparity razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Amsparity 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 etanercepta i anakinre, 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 kirurškog zahvata treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Amsparity 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 pogoršava ili ne uzrokuje strikture.

#### Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom veća je 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. Stoga se tijekom liječenja starijih osoba mora obratiti posebna pažnja na mogući rizik od infekcije.

#### Pedijatrijska populacija

Vidjeti dio „Cijepljenje“ iznad.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u bolesnika s reumatoidnim artritismom, poliartrikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i psorijatičnim artritismom 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 lijekom Amsparity i anakinrom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 „Istodobna primjena bioloških antireumatika koji modificiraju tijek bolesti ili antagonista TNF-a“).

Kombinirana terapija lijekom Amsparity 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 te bi je trebale nastaviti koristiti još najmanje pet mjeseci nakon primjene posljednje doze lijeka Amsparity.

### Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o velikom broju trudnoća izloženih adalimumabu (približno 2 100) koje su završile živorođenjem s poznatim ishodom, uključujući više od 1 500 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 velikih (major) 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, male (minor) 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.

Razvojna toksičnost ispitivana je kod majmuna, ali 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  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imune odgovore 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 Amsparity 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

Adalimumab može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Amsparity mogu se pojaviti vrtoglavica i poremećaji vida (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Adalimumab je ispitivan u 9 506 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 (ankilozantnim spondilitisom i aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a), psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom i uveitisom. Pivotalna kontrolirana ispitivanja uključivala su 6 089 bolesnika liječenih adalimumabom i 3 801 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 nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

Prijavljene su ozbiljne nuspojave kod primjene adalimumaba. 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 prikazane su dolje u tablici 7 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ) 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 7. Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
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 kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom mycobacterium avium), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis <sup>1</sup>
Dobročudne, 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 <sup>1</sup>
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom <sup>1</sup> , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) <sup>1</sup> kaposijev sarkom
Poremećaj 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 <sup>1</sup> , vaskulitis
	rijetko	anafilaksa <sup>1</sup>

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalijemija, povišene razine mokraćne kiseline, abnormalna razina 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 hipoesteziiju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni inzult <sup>1</sup> , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) <sup>1</sup>
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 <sup>1</sup> , 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 sredoprjsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija <sup>1</sup> , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralni izljev <sup>1</sup>
	rijetko	plućna fibroza <sup>1</sup>
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	perforacija crijeva <sup>1</sup>
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis, reaktivacija hepatitisa B <sup>1</sup> , autoimuni hepatitis <sup>1</sup>
	nepoznato	zatajenje jetre <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) <sup>1</sup> , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija <sup>1</sup> , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem <sup>1</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>1</sup> , angioedem <sup>1</sup> , kutani vaskulitis <sup>1</sup> , lihenoidna kožna reakcija <sup>1</sup>
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa <sup>1</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu <sup>1</sup>
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)
	često	bol u prsištu, edem, pireksija <sup>1</sup>
	manje često	upala

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNK), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine <sup>2</sup>
Ozljede, 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

<sup>1</sup> uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

<sup>2</sup> 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 ispitivanjima 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 (*Hidradenitis suppurativa*)

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 pretežito obuhvaćale 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 dijagnosticirana 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 artritismom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom i artritismom povezanim s entezitisom) nisu zabilježene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu zabilježene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu zabilježene 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 zabilježene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu zabilježene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godina 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 oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritismom, psorijazom, gnojnim hidradenitisom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, zabilježene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1 000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95 %) u 5 291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1 000 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 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1 000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih tumora kože, karcinomi skvamoznih stanica javljali su se (interval pouzdanosti 95 %) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1 000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1 000 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 6 427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od približno 3,3 godine, zabilježena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i nemelanomske tumore kože, iznosi približno 8,5 na 1 000 bolesnik-godina. Zabilježena stopa nemelanomskih tumora kože je približno 9,6 na 1 000 bolesnik-godina, a limfoma približno 1,3 na 1 000 bolesnik-godina.

Nakon stavljanja lijeka u promet, od siječnja 2003. godine do prosinca 2010. godine, pretežito u bolesnika s reumatoidnim artritismom, prijavljena je stopa zloćudnih bolesti od približno 2,7 na 1 000 bolesnik-godina liječenja. Prijavljene stope nemelanomskih tumora kože i limfoma bile su oko 0,2 odnosno 0,3 na 1 000 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) 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

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  $\geq 3$  x 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 poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom povezanim s entezitisom, povišenje ALT-a  $\geq 3$  x GGN zabilježeno je u 6,1 % bolesnika liječenih adalimumabom i 1,3 % bolesnika iz kontrolne skupine. Većinom su povišenja ALT-a zabilježena pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nisu zabilježena povišenja ALT-a  $\geq 3$  x GGN u ispitivanju faze III u kojem se adalimumab primjenjivao u bolesnika s poliartikularnim 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, povišenja razine ALT-a  $\geq 3$  x GGN zabilježena su u 0,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenja ALT-a  $\geq 3$  x GGN javila su se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja bilo izloženo istodobnoj terapiji 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  $\geq 3$  x 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  $\geq 3$  x GGN.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početna doza 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 gnojnim hidradenitisom, uz kontrolno razdoblje u trajanju od 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a  $\geq 3$  x GGN zabilježena su u 0,3 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u nultom tjednu, nakon kojih slijede doze od 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  $\geq 3$  x 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 indukcijskog 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 indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 30), povišenja razine ALT-a  $\geq 3$  X 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 povišenja su bila prolazna i riješila su se 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 su hepatitis, uključujući autoimuni hepatitis, u bolesnika koji su primali adalimumab.

#### Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

U ispitivanjima Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije štetnih događaja 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: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene 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- $\alpha$ ). ATK oznaka: L04AB04

Amsparity je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://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 s  $IC_{50}$  od 0,1 do 0,2 nM).

#### Farmakodinamički učinci

Nakon liječenja adalimumabom u bolesnika s reumatoidnim artritismom zabilježeno 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 uzimanja adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

U bolesnika s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritismom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitismom i gnojnim hidradenitismom zabilježeno je naglo smanjenje razina CRP-a nakon liječenja



adalimumabom. U bolesnika s Crohnovom bolešću zabilježeno je smanjenje broja stanica u debelom crijevu koje eksprimiraju markere upale, uključujući i značajno sniženje ekspresije TNF $\alpha$ . 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 3 000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima 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.

Ispitivanje RA I obuhvatilo je 271 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozama 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 adalimumab u dozama od 20, 40 ili 80 mg ili placebo.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab se u dozama od 20 ili 40 mg primjenjivao supkutanom injekcijom ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebo (jedan tjedan adalimumab, drugi tjedan placebo), 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 umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u dobi  $\geq$  18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozama 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, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili injekcije placeba (jedan tjedan 40 mg adalimumaba, drugi tjedan placebo). 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 svaki drugi tjedan do 10 godina.

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi od 18 godina i starijih s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su nastavili dobivati postojeću 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 oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa u ranoj fazi (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 svaki drugi tjedan/metotreksat), monoterapije adalimumabom (40 mg svaki drugi tjedan) 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 svaki drugi tjedan tijekom razdoblja do 10 godina.

Primarni ishod ispitivanja RA I, II i III te sekundarni ishod ispitivanja RA IV bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20 nakon 24 odnosno 26 tjedana liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA V bio je postotak bolesnika u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 50 nakon 52 tjedna liječenja. Dodatni primarni ishod ispitivanja RA III i V bilo je usporavanje progresije bolesti (na temelju radioloških nalaza) nakon 52 tjedna liječenja. Primarni ishod ispitivanja RA III bile su i promjene u kvaliteti života.

#### ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih su postignuti terapijski odgovori ACR 20, 50 i 70 bio je dosljedan u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaki drugi tjedan prikazani su u tablici 8.

**Tablica 8. ACR odgovori u ispitivanjima kontroliranim placebom (postotak bolesnika)**

Odgovor	Ispitivanje RA I <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA II <sup>a**</sup>		Ispitivanje RA III <sup>a**</sup>	
	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 60	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> n = 63	Placebo n = 110	Adalimumab <sup>b</sup> n = 113	Placebo/ MTX <sup>c</sup> n = 200	Adalimumab <sup>b</sup> /MTX <sup>c</sup> 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 %

<sup>a</sup> Ispitivanje RA I nakon 24 tjedna, ispitivanje RA II nakon 26 tjedana, ispitivanje RA III nakon 24 tjedna i nakon 52 tjedna

<sup>b</sup> 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

<sup>c</sup> MTX = metotreksat

\*\* p < 0,01, adalimumab naspram placeba

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 primjene adalimumaba 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 40 mg svaki drugi tjedan nastavilo je 114 od 207 bolesnika koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan. Među njima je njih 86 (75,4 %), 72 (63,2 %) odnosno 41 (36 %) imalo odgovore ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %) odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovore 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 značajne 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 s reumatoidnim artritismom u ranoj fazi koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignuti su brži i statistički značajno bolji ACR odgovori nego uz monoterapiju

metotreksatom odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovori održani su tijekom 104 tjedna liječenja (tablica 9).

**Tablica 9. ACR odgovori u ispitivanju RA V (postotak bolesnika)**

Odgovor	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-vrijednost <sup>a</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>	p-vrijednost <sup>c</sup>
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

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparnom 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 svaki drugi tjedan, njih 170 nastavilo je liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan tijekom 10 godina. Među njima su 154 bolesnika (90,6 %) imala odgovore ACR 20, 127 bolesnika (74,7 %) odgovore ACR 50, a 102 bolesnika (60,0 %) odgovore ACR 70.

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata (DAS28 (CRP) < 2,6) 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 artritisom. 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 približno 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, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata pokazali su znatno sporiju progresiju strukturnih oštećenja zglobova nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom tijekom 6 i 12 mjeseci (vidjeti tablicu 10).

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 uzimali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiografska 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 uzimali adalimumab u dozi od 40 mg

svaki drugi tjedan učinjena je radiografska kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

**Tablica 10. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza tijekom 12 mjeseci u ispitivanju RA III**

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

<sup>a</sup> metotreksat

<sup>b</sup> razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95 %

<sup>c</sup> na osnovi analize ranga

<sup>d</sup> suženje zglobnih prostora (engl. *joint space narrowing*, JSN)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (tablica 11).

**Tablica 11. Srednje vrijednosti promjena radioloških nalaza nakon 52 tjedna u ispitivanju RA V**

	MTX n = 257 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval pouzdanosti)	p- vrijedno st <sup>a</sup>	p- vrijedno st <sup>b</sup>	p- vrijedn ost <sup>c</sup>
ukupan zbroj	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	3,7 (2,7 –	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 –	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

<sup>a</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

<sup>b</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

<sup>c</sup> p-vrijednost dobivena sparnom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena od početne vrijednosti ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici  $\leq 0,5$ ) 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 adalimumabom (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 udjeli bolesnika bez radiološke progresije iznosili su 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 ispitivanja, a to je bio i unaprijed određen primarni ishod nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. Nakon 6 mjeseci praćenja, u sva četiri ispitivanja zabilježeno je statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ-a s obzirom na početne vrijednosti pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba nego kod placeba, a identičan je nalaz primijećen i nakon 52 tjedna u ispitivanju RA III. Rezultati Kratkog upitnika o zdravstvenom stanju (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 značaje boljim ocjenama 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 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-a i fizičke komponente upitnika 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.

### Aksijalni spondiloartritis

#### Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana ispitivanja, kroz 24 tjedna ispitivano je djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI] bila je 6,3 u svim skupinama) koji nisu imali adekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju. 79 bolesnika (20,1 %) istodobno je bilo liječeno antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 37 bolesnika (9,4 %) glukokortikoidima. Nakon slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg adalimumaba supkutano kroz dodatnih 28 tjedana. Ispitanici ( $n = 215$ , 54,7 %) koji nisu uspjeli postići ASAS 20 u 12., 16. ili 20. tjednu ranije su prebačeni u otvoreni dio ispitivanja i dobivali su 40 mg adalimumaba supkutano svaki drugi tjedan. Prilikom analize dvostruko slijepog dijela ispitivanja oni su se smatrali bolesnicima bez odgovora na terapiju.

Rezultati većeg ispitivanja (AS I), u kojem je sudjelovalo 315 bolesnika, pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma ankilozantnog spondilitisa u bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. To je poboljšanje prvi put opaženo u drugom tjednu i održalo se 24 tjedna (tablica 12).

**Tablica 12. Djelotvornost u placebo kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje I – smanjenje znakova i simptoma**

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

\*\*\*, \*\*Statistički značajno uz  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$  za sve usporedbe adalimumaba s placebo u 2., 12. i 24. tjednu

<sup>a</sup> Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

<sup>b</sup> Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI)

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

Slični trendovi (ne svi statistički značajni) viđeni su i u manjem, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

#### Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja, provedena u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (engl. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA). U ispitivanju nr-axSpA I ocjenjivali su se bolesnici koji su imali aktivan nr-axSpA. U ispitivanju nr-axSpA II ocjenjivalo se ukidanje terapije u bolesnika s aktivnim nr-axSpA koji su postigli remisiju tijekom otvorenog liječenja adalimumabom.

#### Ispitivanje nr-axSpA I

Ispitivanje nr-axSpA I bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se tijekom 12 tjedana ispitivalo djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan u 185 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti prema Bath indeksu aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI]) bila je 6,4 u skupini bolesnika koji su primali adalimumab i 6,5 u skupini koja je primala placebo) koji nisu imali zadovoljavajući odgovor na  $\geq 1$  NSAIL ili ga nisu podnosili, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku liječenja su 33 bolesnika (18 %) istodobno bila liječena antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, a 146 (79 %) NSAIL-ovima. Nakon dvostruko slijepog dijela ispitivanja slijedio je otvoreni dio ispitivanja u kojem su bolesnici svaki drugi tjedan dobivali 40 mg

adalimumaba supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su statistički značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u bolesnika koji su liječeni adalimumabom u odnosu na placebo (tablica 13).

**Tablica 13. Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju nr-axSpA I**

Dvostruko slijepo Odgovor u 12. tjednu	Placebo N = 94	Adalimumab N = 91
ASAS <sup>a</sup> 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS djelomična remisija	5 %	16 %*
BASDAI <sup>b</sup> 50	15 %	35 %**
ASDAS <sup>c,d,e</sup>	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4 %	24 %***
hs-CRP <sup>d,f,g</sup>	-0,3	-4,7***
SPARCC <sup>h</sup> MR sakroilijakalnih zglobova <sup>d,i</sup>	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice <sup>d,j</sup>	-0,2	-1,8**

<sup>a</sup> Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

<sup>b</sup> Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indeks*, BASDAI)

<sup>c</sup> Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

<sup>d</sup> Srednja promjena od početne vrijednosti

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

<sup>f</sup> C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. *high sensitivity C-Reactive Protein*) (mg/l)

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

<sup>h</sup> Kanadski konzorcij za istraživanje spondiloartritisa (engl. *Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)

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

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

\*\*\*, \*\*, \* Statistički značajno kod p < 0,001, p < 0,01 odnosno p < 0,05, za sve usporedbe adalimumaba s placebom.

U otvorenom produžetku ispitivanja poboljšanje znakova i simptoma održalo se uz terapiju adalimumabom do 156. tjedna.

#### Inhibicija upale

Među bolesnicima liječenima adalimumabom, značajno poboljšanje znakova upale, određeno razinom C-reaktivnog proteina visoke osjetljivosti (hs-CRP) i MR oslikavanjem i sakroilijakalnih zglobova i kralježnice, održalo se do 156. odnosno 104. tjedna.

#### Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF-36. Adalimumab je u 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti pokazao statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata upitnika HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, PCS) upitnika SF-36 u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje i fizičke funkcije održalo se tijekom otvorenog produžetka ispitivanja do 156. tjedna.

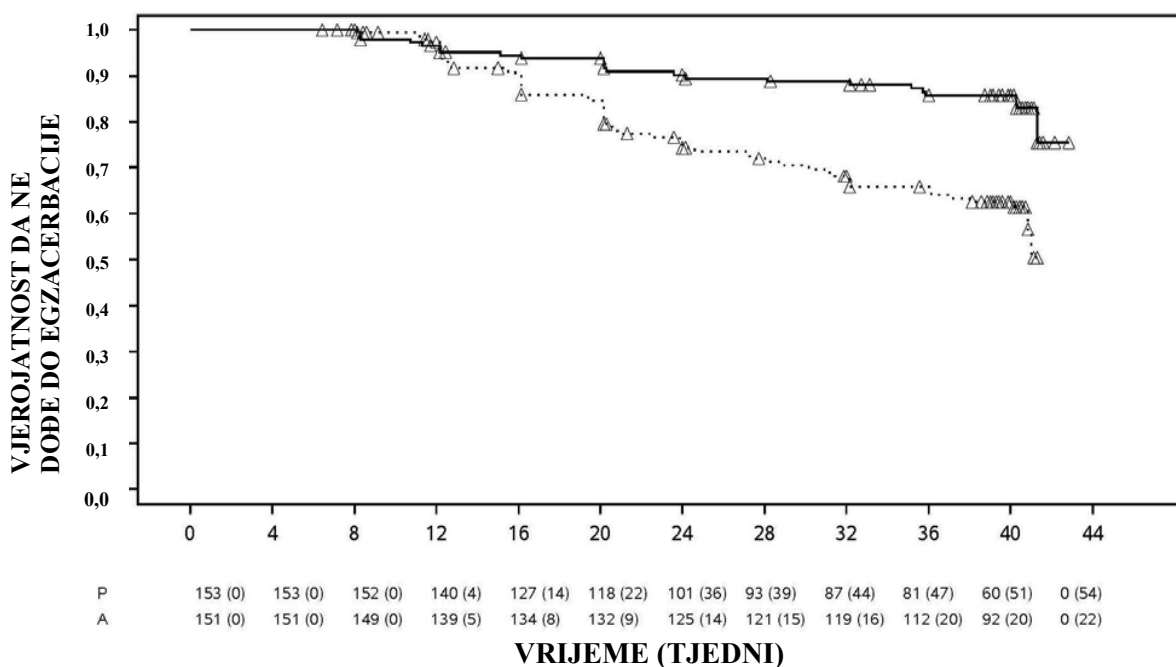
#### Ispitivanje nr-axSpA II

673 bolesnika s aktivnim nr-axSpA (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [BASDAI]) iznosila je 7,0) koja nisu imala zadovoljavajući odgovor na  $\geq 2$  NSAIL-a, nisu podnosila NSAIL-ove ili su imala kontraindikaciju za primjenu NSAIL-ova uključena su u otvoreno razdoblje ispitivanja nr-axSpA II, u kojem su primali adalimumab u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan tijekom 28 tjedana.

Ti su bolesnici imali i objektivne dokaze upale sakroilijakalnih zglobova ili kralježnice na MR snimkama ili povišene razine hs-CRP-a. Bolesnici koji su tijekom razdoblja otvorene primjene postigli remisiju koja se održala tijekom najmanje 12 tjedana (N = 305) (ASDAS rezultat < 1,3 u 16., 20., 24. i 28. tjednu) bili su randomizirani za nastavak liječenja adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan (N = 152) ili za primanje placeba (N = 153) tijekom dodatnih 40 tjedana u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom razdoblju (ukupno trajanje ispitivanja: 68 tjedana). Ispitanicima kod kojih je došlo do egzacerbacije tijekom dvostruko slijepog razdoblja bilo je dopušteno primiti spasonosnu terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan tijekom najmanje 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika kod kojih nije došlo do egzacerbacije do 68. tjedna ispitivanja. Egzacerbacija se definirala kao ASDAS rezultat  $\geq 2,1$  pri dva uzastopna posjeta u razmaku od četiri tjedna. Egzacerbacija bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja izostala je kod većeg udjela bolesnika liječenih adalimumabom nego onih koji su primali placebo (70,4 % naspram 47,1 %,  $p < 0,001$ ) (slika 1).

**Slika 1. Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do egzacerbacije u ispitivanju nr-axSpA II**



Liječenje — — Placebo — Adalimumab Δ Cenzurirano  
 Napomena: P = Placebo (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]); A = adalimumab (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s egzacerbacijom]).

Među 68 bolesnika kod kojih je došlo do egzacerbacije u skupini u kojoj je terapija ukinuta, 65 bolesnika primilo je 12 tjedana spasonosne terapije adalimumabom, od kojih je njih 37 (56,9 %) ponovno postiglo remisiju bolesti (ASDAS rezultat < 1,3) 12 tjedana nakon ponovnog započinjanja otvorenog liječenja.

Bolesnici koji su neprekidno primali adalimumab su do 68. tjedna pokazali statistički značajno veće poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA u usporedbi s bolesnicima kojima je terapija ukinuta tijekom dvostruko slijepog razdoblja ispitivanja (tablica 14).



**Tablica 14. Djelotvornost u placebom kontroliranom razdoblju ispitivanja nr-axSpA II**

Dvostruko slijepo Odgovor u 68. tjednu	Placebo N = 153	Adalimumab N = 152
ASAS <sup>a,b</sup> 20	47,1 %	70,4 %***
ASAS <sup>a,b</sup> 40	45,8 %	65,8 %***
ASAS <sup>a</sup> djelomična remisija	26,8 %	42,1 %**
ASDAS <sup>c</sup> neaktivna bolest	33,3 %	57,2 %***
Djelomična egzacerbacija <sup>d</sup>	64,1 %	40,8 %***

<sup>a</sup> Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

<sup>b</sup> Početna vrijednost definirala se kao vrijednost na početku razdoblja otvorenog liječenja kada bolesnici imaju aktivnu bolest.

<sup>c</sup> Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

<sup>d</sup> Djelomična egzacerbacija definirala se kao ASDAS rezultat  $\geq 1,3$ , ali  $< 2,1$  pri dva uzastopna posjeta.

\*\*\*, \*\* Statistički značajno kod  $p < 0,001$  odnosno  $p < 0,01$  za sve usporedbe adalimumaba s placebom.

#### *Psorijatični artritis*

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan ispitivano je u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog psorijatičnog artritisa u dva placebom kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 tjedna obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50 % tih bolesnika uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 tjedana obuhvaćeno je 100 bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključeno je u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivali 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan.

Zbog premalog broja bolesnika uključenih u ispitivanje, nema dovoljno dokaza o djelotvornosti adalimumaba u liječenju bolesnika s psorijatičnom artropatijom sličnoj ankilozantnom spondilitisu.

**Tablica 15. ACR odgovor u placebom kontroliranim ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa (postotak bolesnika)**

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

\*\*\*  $p < 0,001$  za sve usporedbe adalimumaba s placebom

\*  $p < 0,05$  za sve usporedbe adalimumaba s placebom

N/P nije primjenjivo

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I bili su slični neovisno o tome jesu li istodobno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom produžetku ispitivanja ACR odgovori su se održali u razdoblju do 136 tjedana.

U ispitivanjima psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja i u 24. tjednu tijekom dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo te u 48. tjednu otvorenog dijela ispitivanja, kada su svi bolesnici primali adalimumab. Korišten je modificirani TSS (mTSS), koji je uključivao i distalne interfalangealne zglobove (tj. nije jednak TSS-u korištenom u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa).

Terapija adalimumabom je u usporedbi s placebom smanjila brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova. Bolesnici koji su primali placebo imali su promjenu mTSS-a u odnosu na početnu vrijednost (srednja vrijednost  $\pm$  standardno odstupanje) od  $0,8 \pm 2,5$  (24. tjedan), a bolesnici liječeni adalimumabom  $0,0 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ) (48. tjedan).

Od ukupnog broja ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja ( $n = 102$ ), 84 % nije imalo radiološku progresiju bolesti ni nakon 144 tjedna terapije. Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih adalimumabom je u odnosu na bolesnike liječene placebom zabilježeno statistički značajno poboljšanje fizičke funkcije koja se ocjenjivala uz pomoć upitnika HAQ i Kratkog upitnika o zdravstvenom stanju SF 36. Poboljšana fizička funkcija održala se i u otvorenom produžetku ispitivanja do 136. tjedna.

### *Psorijaza*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivala se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno  $\geq 10$  % površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI]  $\geq 12$  ili  $\geq 10$ ) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u 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 su se ispitivale 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) evaluirano je 1 212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaki drugi tjedan, 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 izvorno randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svih ispitivanih skupina 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 svih ispitivanih skupina 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 psorijaze faze II i III 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 primarni ishod bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti tablice 16 i 17).

**Tablica 16. Ispitivanje Ps I (REVEAL) - Rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana**

	<b>Placebo N = 398 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 814 n (%)</b>
≥ PASI 75 <sup>a</sup>	26 (6,5)	578 (70,9) <sup>b</sup>
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) <sup>b</sup>
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

<sup>b</sup> p < 0,001, adalimumab naspram placeba

**Tablica 17. Ispitivanje Ps II (CHAMPION) Rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana**

	<b>Placebo N = 53 n (%)</b>	<b>MTX N = 110 n (%)</b>	<b>Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)</b>
≥ PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) <sup>a,b</sup>
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) <sup>c,d</sup>
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab naspram placeba

<sup>b</sup> p < 0,001 adalimumab naspram metotreksata

<sup>c</sup> p < 0,01 adalimumab naspram placeba

<sup>d</sup> p < 0,05 adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je nakon 33. tjedna pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili uzimati adalimumab (p < 0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. tjedna i u 52. tjednu ili prije 52. tjedna 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 ponovnog liječenja, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna ponovnog liječenja.

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. Stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ i „minimalno“ su u tih bolesnika iznosile 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, stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata „bez bolesti“ ili „minimalno“ nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosile su 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 vremenu 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 liječenja, bez obzira 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 opažen 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 svaki drugi tjedan 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 18). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože ( $\geq 10$  % tjelesne površine [60 % bolesnika] te  $< 10$  % i  $\geq 5$  % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

**Tablica 18. Ispitivanje Ps IV Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu**

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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 <sup>a</sup>	3,4	46,6 <sup>a</sup>	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za $\geq 2$ stupnja (%)	2,9	29,7 <sup>a</sup>	6,9	48,9 <sup>a</sup>	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 <sup>a</sup>	-11,5	-56,2 <sup>a</sup>	-72,2

<sup>a</sup> p < 0,001 adalimumab naspram placeba

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

### *Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)*

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima i jednom otvorenom produžetku ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (*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 primati 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 gnojnim hidradenitisom 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 gnojnim hidradenitisom (vidjeti tablicu 19). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od egzacerbacije bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

**Tablica 19. 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) <sup>a</sup>	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 % <sup>b</sup>	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %)***

\*  $P < 0,05$ , \*\*\* $P < 0,001$ , adalimumab naspram placeba

<sup>a</sup> Među svim randomiziranim bolesnicima.

<sup>b</sup> Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 do 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 doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti tablicu 20).

**Tablica 20. Udio bolesnika<sup>a</sup> koji su postigli HiSCR<sup>b</sup> 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 svaki tjedan N = 70
24. tjedan	24 (32,9 %)	36 (51,4 %)	40 (57,1 %)
36. tjedan	22 (30,1 %)	28 (40,0 %)	39 (55,7 %)

<sup>a</sup> Bolesnici koji su ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan nakon 12 tjedana liječenja.

<sup>b</sup> Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti ispitivanja 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, placebom kontroliranim ispitivanjima u više od 1 500 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. Crohn's Disease Activity Index, CDAI]  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). 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 4 ispitivane skupine: placebo u nultom tjednu i u 2. tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu, adalimumab u dozi od 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u 2. tjednu te adalimumab u dozi od 40 mg u nultom tjednu i 20 mg u 2. tjednu. 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 u 2. tjednu, a druga skupina je primila placebo u nultom i 2. tjednu. Bolesnici u kojih nije bilo odgovora nakon prve doze isključeni su iz ispitivanja i stoga ti bolesnici nisu bili dalje procjenjivani.

Održavanje kliničke remisije ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika u sklopu otvorenog liječenja primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg u 2. tjednu. U četvrtom tjednu bolesnici su randomizirani u skupine koje su primale 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili placebo kroz ukupno razdoblje ispitivanja od 56 tjedana. Bolesnici s kliničkim odgovorom (smanjenje CDAI rezultata od  $\geq 70$ ) 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. tjedna.

Indukcija remisije i stopa kliničkog odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u tablici 21.

**Tablica 21. 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 za adalimumab naspram placeba

\* p < 0,001

\*\* p < 0,01

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg zabilježene su slične stope remisije do 8. tjedna, a stopa pojavljivanja štetnih događaja bila je veća u skupini koja je primala dozu od 160/80 mg.

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58 % bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. Od ukupnog broja bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu, 48 % je već prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Održavanje remisije i stope kliničkog odgovora prikazane su u tablici 22. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

U 56. tjednu terapije, 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 22. Održavanje kliničke remisije i kliničkog odgovora (postotak bolesnika)**

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

<sup>a</sup> onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor, 43 % bolesnika koji su primali dozu održavanja adalimumaba 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 do 4. tjedna nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija održavanja nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana nije dalo bitno veći postotak 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 nastavilo je biti 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 u dozama od 80/40 mg i 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 56. 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 kliničkim 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 ili 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  $\leq$  2 bez podrezultata  $>$  1) ocejnjivala 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 svaki drugi tjedan, 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 statistički 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 23.

**Tablica 23. Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II (postotak bolesnika)**

	Placebo	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan
<b>52. tjedan</b>	<b>N = 246</b>	<b>N = 248</b>
Klinički odgovor	18 %	30 %*
Klinička remisija	9 %	17 %*
Cijeljenje sluznice	15 %	25 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida $\geq 90$ dana <sup>a</sup>	6 %	13 %*
<b>8. i 52. tjedan</b>	<b>(N = 140)</b>	<b>(N = 150)</b>
Održani odgovor	12 %	24 %**
Održana remisija	4 %	8 %*
Održano cijeljenje sluznice	11 %	19 %*

Klinička remisija je Mayo rezultat  $\leq 2$  bez podrezultata  $> 1$ ;

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od  $\geq 3$  boda i  $\geq 30$  %, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. rectal bleeding subscore, RBS] od  $\geq 1$  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

<sup>a</sup> onih koji su na početku uzimali kortikosteroide.

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

Oko 40 % bolesnika u ispitivanju UC-II nije imalo uspjeha s prethodnim liječenjem antagonistom TNF-a infliksimabom. Djelotvornost adalimumaba je u tih bolesnika smanjena u odnosu na bolesnike koji nisu prethodno 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, zabilježene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s UC-om 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 UC-om 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 oštrini vida (engl. *best corrected visual acuity, BCVA*).

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II ispunjavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja za koji 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 24). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti sliku 2).

**Tablica 24. Vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanjima UV I i UV II**

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

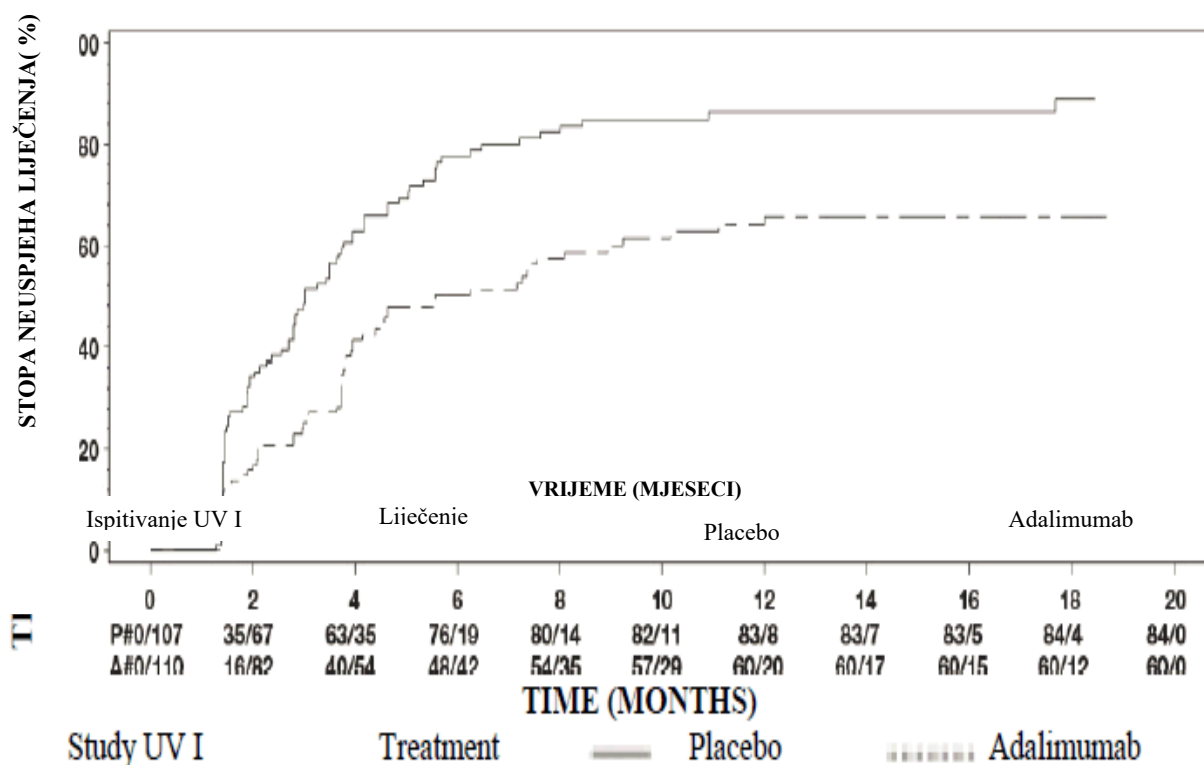
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

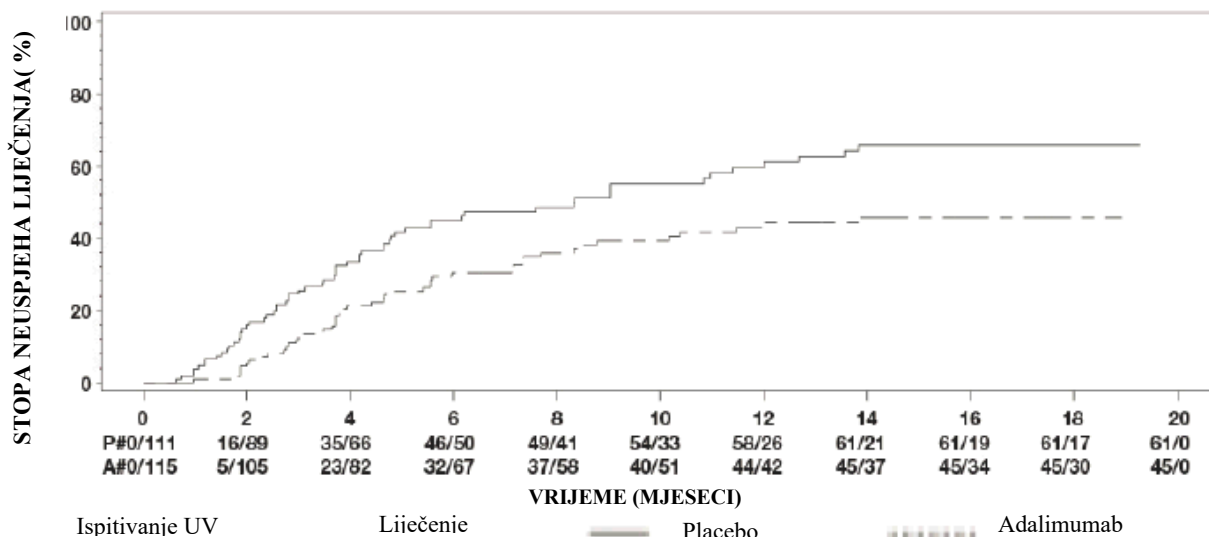
<sup>a</sup> HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

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

<sup>c</sup> NP = ne može se procijeniti. Manje od polovice bolesnika pod rizikom imalo je događaj.

**Slika 2. 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 zabilježene su statistički značajne razlike u korist adalimumaba naspram placeba za svaku komponentu neuspjeha liječenja. U ispitivanju UV II, statistički značajne razlike zabilježene su samo za oštrinu vida, ali su druge komponentne brojčano bile u korist adalimumaba.

Od ukupno 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 zamućenju 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 prikupljeni nakon 78. tjedna su uglavnom bili u skladu s navedenim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon tog razdoblja. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, 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 stvoriti 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

### *Juvenilni idiopatski artritis (JIA)*

#### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA-e (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

#### pJIA I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-ova) i/ili prednizona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u tablici 25.

**Tablica 25. Raspodjela bolesnika prema dobi i dozi adalimumaba primljenoj u otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja**

Dobne skupine	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (18,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (41,5)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (*American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primiti ili 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz dodatna 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za  $\geq 30$  % od početnog stanja u  $\geq 3$  od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću  $\geq 2$  aktivna zgloba i poboljšanjem za  $> 30$  % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

**Tablica 26. Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA**

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
<b>Faza</b>				
Otvorena uvodna – 16 tjedana				
Pedijatrijski odgovor ACR 30 (n/N)	94,1 % (80/85)		74,4 % (64/86)	
Ishodi za djelotvornost				
Dvostruko slijepa – 32 tjedna	Adalimumab / MTX (N = 38)	Placebo / MTX (N = 37)	Adalimumab (N = 30)	Placebo (N = 28)
Razbuktavanje bolesti na kraju razdoblja od 32 tjedna <sup>a</sup> (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) <sup>b</sup>	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) <sup>c</sup>

Skupina	MTX		Bez MTX-a	
Faza				
Medijan vremena do razbuktavanja bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

<sup>a</sup> Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo

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

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

Među bolesnicima koji su imali odgovor u 16. tjednu (n=144), pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70/90 održali su se i do šest godina u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su uzimali adalimumab tijekom cijeloga ispitivanja. Ukupno je 19 ispitanika, od kojih 11 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 4 do 12 godina i 8 iz skupine koja je na početku ispitivanja bila u dobi od 13 do 17 godina, liječeno 6 ili više godina.

Ukupni odgovori uglavnom su bili bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela uz kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom nego uz monoterapiju adalimumabom. Uzimajući to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a u monoterapiji samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

## pJIA II

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju koje je uključivalo 32 djece (u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i više i tjelesne težine manje od 15 kg) s umjerenim do teškim aktivnim poliartikularnim JIA. Bolesnici su primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba, do maksimalne doze od 20 mg, svaki drugi tjedan kao pojedinačnu dozu s.c. injekcijom kroz najmanje 24 tjedna. Tijekom ispitivanja, većina ispitanika je istodobno uzimala metotreksat, a manje njih je prijavilo primjenu kortikosteroida ili NSAIL-a.

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR 30 bio je 93,5%, odnosno 90,0%, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3%/61,3%/38,7%, odnosno 83,3%/73,3%/36,7%. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n=27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

### Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju koje je uključivalo 46 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina) s umjerenim artritismom povezanim s entezitisom. Bolesnici su bili randomizirani i primali su ili 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg ili placebo svaki drugi tjedan tijekom 12 tjedana. Nakon dvostruko slijepog razdoblja uslijedilo je otvoreno razdoblje tijekom kojeg su bolesnici primali 24 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bila je postotna promjena broja aktivnih zglobova zahvaćenih artritismom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi smanjene pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost) od početka ispitivanja do 12. tjedna, koja je postignuta uz srednji postotak smanjenja od -62,6% (medijan postotka promjene -88,9%) u bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom u usporedbi s -11,6% (medijan postotka promjene -50,0%) u bolesnika u skupini koja je primala placebo. Poboljšanje rezultata za broj aktivnih zglobova zahvaćenih artritismom održalo se tijekom otvorenog razdoblja kroz 156 tjedana ispitivanja za 26 od 31 (84%) bolesnika u skupini liječenoj adalimumabom koji su ostali u ispitivanju. Iako nije statistički značajno, većina bolesnika pokazala je kliničko poboljšanje sekundarnih mjera ishoda kao što su broj mjesta zahvaćenih entezitisom, broj osjetljivih zglobova, broj otečenih zglobova, pedijatrijski odgovor ACR 50 i pedijatrijski odgovor ACR 70.

## Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. Physician Global Assessment, PGA) od  $\geq 4$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 20\%$  ili zahvaćenost površine tijela od  $> 10\%$  uz vrlo debele lezije ili rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike (engl. Psoriasis Area and Severity Index, PASI) od  $\geq 20$  ili  $\geq 10$  uz klinički značajnu zahvaćenost lica, genitalija ili šaka/stopala) u kojih bolest nije bila dovoljno dobro kontrolirana topikalnom terapijom i helioterapijom ili fototerapijom.

Bolesnici su primali adalimumab u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 40 mg), 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan (do najviše 20 mg) ili metotreksat u dozi od 0,1 - 0,4 mg/kg jednom tjedno (do najviše 25 mg). U 16. tjednu, pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) postigao je veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg nego onih randomiziranih za primanje doze od 0,4 mg/kg svaki drugi tjedan ili za liječenje MTX-om.

**Tablica 27. Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u 16. tjednu**

	MTX <sup>a</sup> N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38
PASI 75 <sup>b</sup>	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: bez bolesti/minimalno <sup>c</sup>	15 (40,5%)	23 (60,5%)

<sup>a</sup> MTX = metotreksat

<sup>b</sup> P = 0,027, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

<sup>c</sup> P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX-a

U bolesnika koji su postigli PASI 75 ili PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“, liječenje je prekinuto tijekom razdoblja do najviše 36 tjedana te se pratio gubitak kontrole bolesti (tj. pogoršanje PGA rezultata za najmanje 2 stupnja). Bolesnici su zatim ponovno započeli liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan tijekom dodatnih 16 tjedana, a stope odgovora primijećene tijekom ponovnog liječenja bile su slične onima prethodno zabilježenima tijekom razdoblja dvostruko slijepog liječenja: odgovor PASI 75 postiglo je 78,9% (15 od 19 ispitanika), a PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“ njih 52,6% (10 od 19 ispitanika).

U otvorenom razdoblju ispitivanja, odgovor PASI 75 i PGA rezultat „bez bolesti“ ili „minimalno“ održali su se tijekom dodatna 52 tjedna, bez novih nalaza povezanih sa sigurnošću.

## Adolescentni gnojni hidradenitis

Nisu provedena klinička ispitivanja adalimumaba u adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom. Djelotvornost adalimumaba u liječenju adolescentnih bolesnika s gnojnim hidradenitisom predviđa se na temelju dokazane djelotvornosti i povezanosti izloženosti i odgovora u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom kao i vjerojatnosti da su tijekom bolesti, patofiziologija i učinci lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom 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  $\geq 40$  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  $\geq 40$  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 28.

**Tablica 28. Režim održavanja**

Tjelesna težina bolesnika	Niska doza	Standardna doza
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
$\geq 40$ 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  $\leq 10$ .

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u tablici 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u tablici 30.

**Tablica 29. 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*
<b>26. tjedan</b>			
Klinička remisija	38,7%	28,4%	0,075
Klinički odgovor	59,1%	48,4%	0,073
<b>52. tjedan</b>			
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 30. 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 <sup>1</sup>
<b>Prekinuta primjena kortikosteroida</b>	<b>N = 33</b>	<b>N = 38</b>	
26. tjedan	84,8%	65,8%	0,066
52. tjedan	69,7%	60,5%	0,420
<b>Prekinuta primjena imunomodulatora<sup>2</sup></b>	<b>N = 60</b>	<b>N = 57</b>	
52. tjedan	30,0%	29,8%	0,983
<b>Remisija fistula<sup>3</sup></b>	<b>N = 15</b>	<b>N = 21</b>	



	<b>Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan</b>	<b>Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan</b>	<b>P vrijednost<sup>1</sup></b>
26. tjedan	46,7%	38,1%	0,608
52. tjedan	40,0%	23,8%	0,303

<sup>1</sup> p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

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

<sup>3</sup> 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  $\geq 2$  boda i  $\geq 30\%$  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 prema PMS-u randomizirano je za primanje placebo, no nije uključeno u potvrdnu 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  $PMS \leq 2$  bez pojedinačnog podrezultata  $> 1$ ) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. Full Mayo Score, FMS) (definirana kao rezultat Mayo  $\leq 2$  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 slijepo indukcijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u tablici 31.

**Tablica 31. Klinička remisija prema PMS-u u 8. tjednu**

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

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Ne uključujući otvorenu indukcijsku 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 indukcijske 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  $\geq 3$  boda i  $\geq 30\%$  u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definirano kao Mayo endoskopski podrezultat  $\leq 1$ ) 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 32).

**Tablica 32. Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu**

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31</b>
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%)

	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>b</sup> Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31</b>
Remisija bez kortikosteroida u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu <sup>c</sup>	4/13 (30,8%)	5/16 (31,3%)

<sup>a</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan

<sup>b</sup> Adalimumab 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan

<sup>c</sup> 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 indukcijsko 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  $\geq$  20 bodova u odnosu na početne vrijednosti) i kliničku remisiju prema PUCAI-u (definirana kao PUCAI < 10) u 8. i 52. tjednu (tablica 33).

**Tablica 33. Rezultati istraživačkih mjera ishoda prema PUCAI-u**

	<b>8. tjedan</b>	
	<b>Adalimumab<sup>a</sup> Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30</b>	<b>Adalimumab<sup>b,c</sup> Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47</b>
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%)
	<b>52. tjedan</b>	
	<b>Adalimumab<sup>d</sup> Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N = 31</b>	<b>Adalimumab<sup>e</sup> Maksimalno 40 mg svaki tjedan N = 31</b>
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%)

<sup>a</sup> 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

<sup>b</sup> 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

<sup>c</sup> Ne uključujući otvorenu indukcijsku 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

<sup>d</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan

<sup>e</sup> Adalimumab 0.6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan

Napomena 1: obje su indukcijske 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 indukcijsko 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 indukcijsko 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*

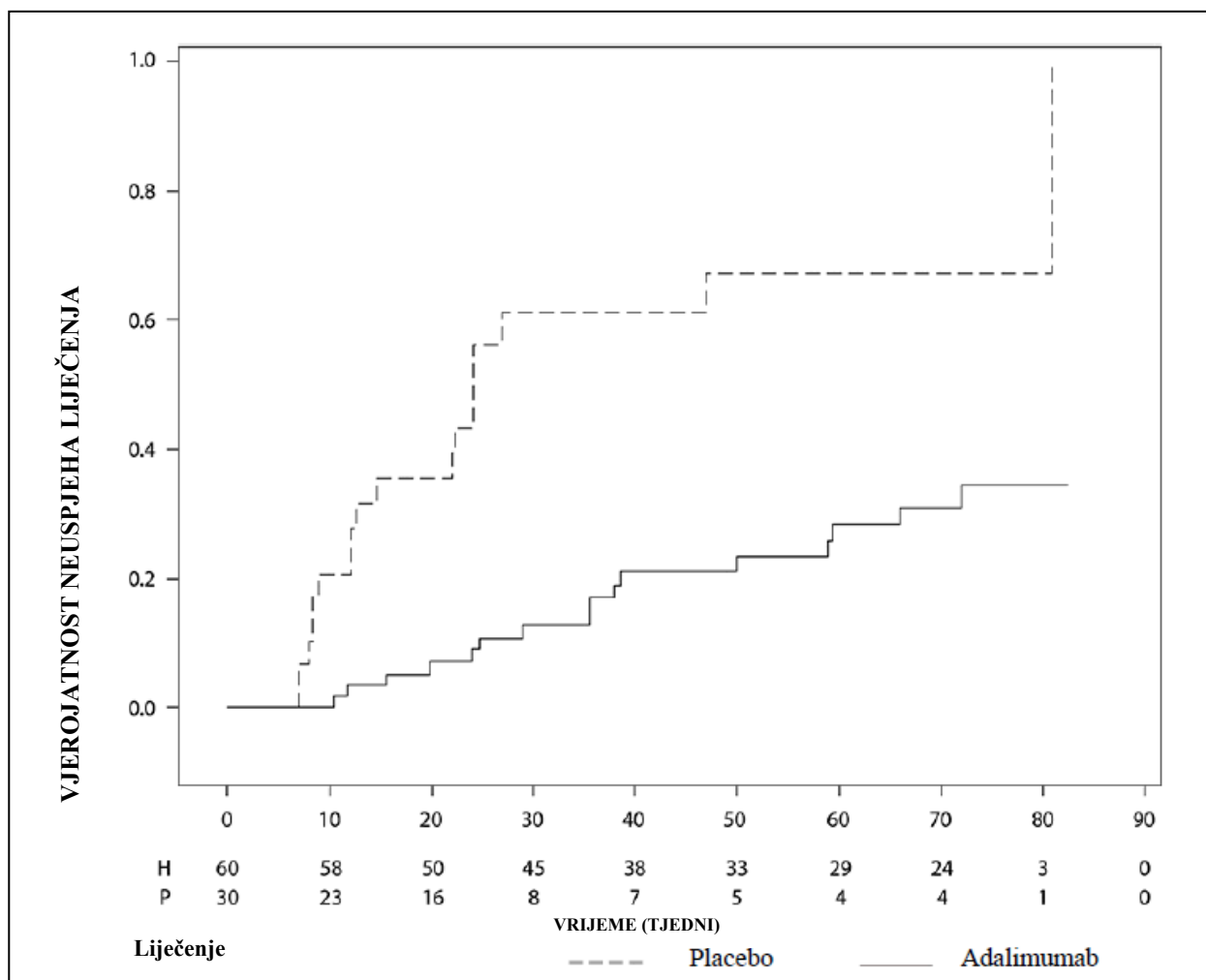
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriori uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 ≥ 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 3,  $P < 0,0001$  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 3: 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 bila je 64 % u tri ispitivanja. 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) klirensi su bili 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 kretale su se u rasponu od 31 % do 96 % koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom srednje vrijednosti najnižih koncentracija adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosile 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 svakog drugog tjedna odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartikularnim JIA-om u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 µg/ml (101 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 µg/ml (71,2 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m<sup>2</sup> (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom u dobi od 6 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene u 24. tjednu) bila je 8,8 ± 6,6 µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 11,8 ± 4,3 µg/ml uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon supkutane primjene 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan u odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, srednja vrijednost (± SD) najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u 68. tjednu iznosila je 8,0 ± 4,6 µg/ml.

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

Nakon supkutano primijenjene doze od 0,8 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom, srednja vrijednost ± SD najniže koncentracije adalimumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7,4 ± 5,8 µg/ml (79 % CV).

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom, 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 gnojnim hidradenitisom 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 gnojnim hidradenitisom 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 2. tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 5,5 µg/ml. Primjenom udarne doze od 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u 2. tjednu postižu se najniže serumske koncentracije adalimumaba od približno 12 µg/ml tijekom razdoblja indukcije. 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 indukcijska 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 (±SD)

najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu iznosile su  $15,7 \pm 6,6$   $\mu\text{g/ml}$  u bolesnika tjelesne težine  $\geq 40$  kg (160/80 mg) i  $10,6 \pm 6,1$   $\mu\text{g/ml}$  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  $9,5 \pm 5,6$   $\mu\text{g/ml}$  za skupinu koja je primala standardnu dozu i  $3,5 \pm 2,2$   $\mu\text{g/ml}$  za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najnižih koncentracija održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa primjene svaki drugi tjedan na svaki tjedan, srednje vrijednosti ( $\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su  $15,3 \pm 11,4$   $\mu\text{g/ml}$  (40/20 mg, tjedno) i  $6,7 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  (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  $\mu\text{g/ml}$ . U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je oko 8  $\mu\text{g/ml}$ .

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  $5,01 \pm 3,28$   $\mu\text{g/ml}$  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  $15,7 \pm 5,60$   $\mu\text{g/ml}$  u 52. tjednu.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu i zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 do 10  $\mu\text{g/ml}$ .

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 manjoj 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 s 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih s 40 mg svaki tjedan (uključujući odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom, gnojnim hidradenitisom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolešću ili psorijazom, bolesnike s adolescentnim gnojnim hidradenitisom te pedijatrijske bolesnike s tjelesnom težinom od  $\geq 40$  kg i 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  $\mu\text{g/ml}$  (95 % CI: 1-6  $\mu\text{g/ml}$ ).

Veze između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđene su 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  $\mu\text{g/ml}$  (95 % CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

## Eliminacija

Analize populacijske farmakokinetike na temelju podataka dobivenih u više od 1 300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Opaženo 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.

Ispitivanja embriofetalne i perinatalne razvojne toksičnosti provedena na makaki majmunima s dozama od 0, 30 i 100 mg/kg (9-17 majmuna u skupini) nisu pokazala 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 odnosno stvaranjem neutralizirajućih protutijela u glodavaca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
saharoza  
dinatrijev edetat dihidrat  
L-metionin  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok valjanosti**

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 brizgalice lijeka Amsparity može se čuvati na temperaturama do maksimalno 30 °C tijekom vremenskog razdoblja od 30 dana. Štrcaljku, odnosno brizgalicu, mora se zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 30 dana.



## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu (staklo tipa I), s čepom klipa (klorobutilna guma) i iglom sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napunjena štrcaljka (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom, svaka napunjena štrcaljka je u blisteru.
- 2 napunjene štrcaljke (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom, svaka napunjena štrcaljka je u blisteru.
- 4 napunjene štrcaljke (0,8 ml sterilne otopine) s 4 jastučića natopljena alkoholom, svaka napunjena štrcaljka je u blisteru.
- 6 napunjenih štrcaljki (0,8 ml sterilne otopine) s 6 jastučića natopljenih alkoholom, svaka napunjena štrcaljka je u blisteru.

### Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici za jednokratnu primjenu od strane bolesnika koja sadrži napunjenu štrcaljku. Štrcaljka koja se nalazi unutar brizgalice izrađena je od stakla tipa I, s čepom klipa (klorobutilna guma) i iglom sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:

- 1 napunjena brizgalica (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene brizgalice (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 4 napunjene brizgalice (0,8 ml sterilne otopine) s 4 jastučića natopljena alkoholom.
- 6 napunjenih brizgalica (0,8 ml sterilne otopine) s 6 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti svi oblici i veličine pakiranja.

## 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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

## 8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

### Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

### Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008  
EU/1/19/1415/009

EU/1/19/1415/010

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Wyeth BioPharma  
Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC  
One Burtt Road  
Andover, MA 01810  
SAD

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Kartica s podsjetnikom za bolesnika (odrasle i djecu) sadrži sljedeće ključne elemente

- infekcije, uključujući tuberkulozu
- rak
- problemi živčanog sustava
- cijepljenje

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Amsparity 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
adalimumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka od 0,4 ml sadrži 20 mg adalimumaba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 i voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
2 napunjene štrcaljke  
2 jastučića natopljena alkoholom

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za primjenu u djece

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Amsparity 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**TEKST NA SPREMNIKU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Amsparity 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
adalimumab

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Za informacije o čuvanju, pogledajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za primjenu u djece

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Amsparity 20 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

20 mg/0,4 ml

**6. DRUGO**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju  
adalimumab

#### 2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbata 80 i voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

##### Otopina za injekciju

Sadrži 2 kutije, svaka je samo za jednokratnu injekciju

##### Svaka kutija sadrži:

- 1 bočicu
- 1 sterilnu štrcaljku za injekciju
- 1 sterilnu iglu
- 1 sterilni nastavak za bočicu
- 2 jastučića natopljena alkoholom

#### 5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u djece

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### UNUTARNJA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju  
adalimumab

#### 2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 i voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

##### Otopina za injekciju

1 bočica  
1 sterilna štrcaljka za injekciju  
1 sterilna igla  
1 sterilni nastavak za bočicu  
2 jastučića natopljena alkoholom

#### 5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za primjenu u djece

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Amsparity 40 mg/0,8 ml

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BOČICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Amsparity 40 mg/0,8 ml injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

40 mg/0,8 ml

**6. DRUGO**



## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
adalimumab

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 i voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka

2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene štrcaljke

2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene štrcaljke

4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih štrcaljki

6 jastučića natopljenih alkoholom

#### 5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/003  
EU/1/19/1415/004  
EU/1/19/1415/005  
EU/1/19/1415/006

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Amsparity 40 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**TEKST NA SPREMNIKU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
adalimumab

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Za informacije o čuvanju, pogledajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA ŠTRCALJKI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Amsparity 40 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

40 mg/0,8 ml

**6. DRUGO**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
adalimumab

#### 2. NAVODENJE DJELATNE TVARI

Jedna napunjena brizgalica od 0,8 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 i voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene brizgalice

2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene brizgalice

4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih brizgalica

6 jastučića natopljenih alkoholom

#### 5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1415/007  
EU/1/19/1415/008  
EU/1/19/1415/009  
EU/1/19/1415/010

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Amsparity 40 mg

## **17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

## **18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NA BRIZGALICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Amsparity 40 mg injekcija  
adalimumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

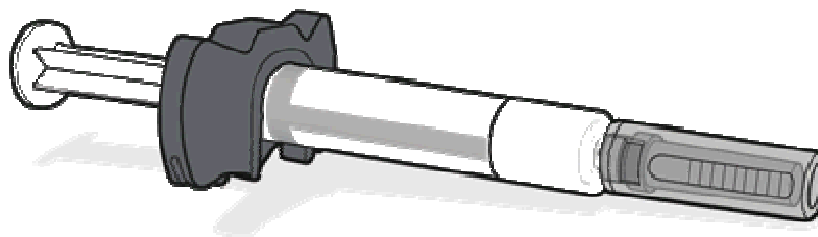
40 mg/0,8 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Amsparity 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab



▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u Vašeg djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne primjenjivati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik Vašeg djeteta će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja Vašeg djeteta lijekom Amsparity. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe ili kod svog djeteta.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako kod Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Amsparity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Amsparity
3. Kako primjenjivati lijek Amsparity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Amsparity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Amsparity i za što se koristi

Amsparity sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav tijela Vašeg djeteta.

Amsparity je namijenjen liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom u djece,
- plak psorijaze u djece,
- Crohnove bolesti u djece,
- uveitisa u djece.

Djelatna tvar u lijeku Amsparity, adalimumab, monoklonsko je protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je drugi protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezujući se za TNF $\alpha$  Amsparity blokira njegovo djelovanje i smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis upalna je bolest zglobova koja se obično prvi put javlja u djetinjstvu.

Amsparity je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa biti propisan lijek Amsparity.

### Artritis povezan s entezitisom u djece

Artritis povezan s entezitisom u djece upalna je bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Amsparity je namijenjen liječenju artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu za liječenje artritisa povezanog s entezitisom biti propisan lijek Amsparity.

### Plak psorijaza u djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Amsparity se koristi za liječenje teške, kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i liječenje UV svjetlom nisu djelovali jako dobro ili nisu prikladni.

### Crohnova bolest u djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Amsparity je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Ako Vaše dijete boluje od Crohnove bolesti, prvo će mu biti propisani drugi lijekovi. Ako Vaše dijete ne bude imalo dovoljno dobar odgovor na navedene lijekove, Vašem će djetetu u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti biti propisan lijek Amsparity.

### Uveitis u djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u vidnom polju (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Amsparity djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Amsparity je namijenjen liječenju djece i adolescenata u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Vašem će djetetu možda prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu u svrhu smanjenja znakova i simptoma njegove bolesti biti propisan lijek Amsparity.

## **2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Amsparity**

### **Nemojte primjenjivati lijek Amsparity**

- ako je Vaše dijete alergično na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako Vaše dijete boluje od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) ili oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako Vaše dijete ima simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“),
- ako Vaše dijete boluje od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako je Vaše dijete bolovalo, ili boluje, od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku prije nego Vaše dijete počne primati lijek Amsparity.

Važno je da Vi i liječnik Vašeg djeteta evidentirate naziv i broj serije lijeka koji koristi Vaše dijete.

### Alergijske reakcije

- Ako se u Vašeg djeteta pojave alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, „piskanja“ ili zviždanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Amsparity i odmah se javite liječniku Vašeg djeteta, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

### Infekcije

- Ako Vaše dijete ima infekciju, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku Vašeg djeteta prije nego počne primati lijek Amsparity. Ako niste sigurni, obratite se liječniku Vašeg djeteta.
- Tijekom liječenja lijekom Amsparity, Vaše dijete može biti podložnije infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako dijete ima tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama te druge oportunističke infekcije (infekcije neuobičajenim zaraznim organizmima) i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima, te infekcije mogu biti opasne po život. Ako Vaše dijete razvije simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta. Liječnik Vašeg djeteta će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

### Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego Vaše dijete počne s liječenjem lijekom Amsparity, liječnik Vašeg djeteta će provjeriti ima li Vaše dijete znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje djetetove povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i

rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Kartici s podsjetnikom za bolesnika Vašeg djeteta.

- Vrlo je važno da liječniku Vašeg djeteta kažete ako je Vaše dijete ikada bolovalo od tuberkuloze odnosno ako je bilo u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako Vaše dijete ima aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Amsparity.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako je Vaše dijete primilo liječenje za prevenciju tuberkuloze.
- Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, odmah obavijestite liječnika Vašeg djeteta.

#### Putovanje/infekcija koja se ponavlja

- Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako je Vaše dijete boravilo ili putovalo u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Recite liječniku Vašeg djeteta ako je Vaše dijete ranije bolovalo od infekcija koje su se ponavljale ili drugih stanja koja povećavaju rizik od infekcija.
- Vi i liječnik Vašeg djeteta morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja Vašeg djeteta lijekom Amsparity. Važno je da liječnika Vašeg djeteta obavijestite ako se u djeteta pojave simptomi infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora ili problemi sa zubima.

#### Hepatitis B

- Recite liječniku Vašeg djeteta ako je Vaše dijete nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako ima aktivnu infekciju HBV-om ili mislite da bi se moglo zaraziti HBV-om. Liječnik Vašeg djeteta treba provjeriti ima li Vaše dijete HBV. Adalimumab može uzrokovati ponovno aktiviranje infekcije HBV-om u nositelja tog virusa. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija infekcije HBV-om može biti opasna po život.

#### Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se Vaše dijete priprema za kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite liječnika Vašeg djeteta da Vaše dijete uzima lijek Amsparity. Liječnik Vašeg djeteta će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

#### Demijelinizirajuća bolest

- Ako Vaše dijete boluje ili oboli od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća izolacijski sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smije li uzimati ili nastaviti primati lijek Amsparity donijet će liječnik Vašeg djeteta. Odmah recite liječniku Vašeg djeteta ako se kod Vašeg djeteta pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

#### Cijepljenje

- Određena cjepiva sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji su uzročnici bolesti i koji mogu uzrokovati infekcije te se stoga ne smiju primijeniti tijekom liječenja lijekom Amsparity. Posavjetujte se s liječnikom Vašeg djeteta prije nego Vaše dijete primi bilo koje

cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Amsparity. Ako je Vaša kći lijek Amsparity primjenjivala tijekom trudnoće, njezino dijete može biti izloženo povećanom riziku od dobivanja infekcije do približno pet mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Amsparity u trudnoći. Važno je da liječnike njezina djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da je Vaša kći primjenjivala lijek Amsparity u trudnoći, kako bi oni mogli odlučiti kada njezino dijete treba primiti cjepiva.

### Zatajenje srca

- Ako je Vaše dijete bolovalo, ili boluje, od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta. Ako Vaše dijete boluje od blagog zatajenja srca, a liječi se lijekom Amsparity, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca Vašeg djeteta. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti liječniku Vašeg djeteta.

### Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Ako Vaše dijete dobije vrućicu koja ne prolazi, modrice ili ako jako lako krvari ili izgleda jako blijedo, odmah nazovite liječnika Vašeg djeteta. Liječnik Vašeg djeteta će možda odlučiti prekinuti liječenje.

### Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili drugim TNF $\alpha$  blokatorima. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili druge vrste raka može se povećati ako Vaše dijete primjenjuje lijek Amsparity. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također bili liječeni azatioprinom ili merkaptopurinom. Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako Vaše dijete istodobno uz lijek Amsparity uzima azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zabilježene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako postojeće mrlje ili oštećenja promijene izgled, obavijestite o tome liječnika Vašeg djeteta.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF $\alpha$  blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako Vaše dijete boluje od KOPB-a ili puno puši, provjerite kod liječnika Vašeg djeteta je li terapija blokatorom TNF $\alpha$  primjerena za Vaše dijete.

### Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Amsparity može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku Vašeg djeteta ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

### **Drugi lijekovi i Amsparity**

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzimalo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Amsparity se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sa sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim

pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Vaše dijete ne smije uzimati lijek Amsparity s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba i drugih antagonista TNF-a s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih interakcija između lijekova. Ako imate kakvih pitanja, upitajte liječnika Vašeg djeteta.

### **Trudnoća i dojenje**

Vaše dijete treba razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječilo trudnoću te bi je trebalo nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Amsparity.

Ako je Vaša kći trudna, misli da bi mogla biti trudna ili planira imati dijete, obratite se njezinu liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.

Amsparity se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Amsparity se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako Vaša kći prima lijek Amsparity tijekom trudnoće, njezino dijete može biti izloženo povećanom riziku od dobivanja infekcije. Važno je da liječnika njezina djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da je Vaša kći primjenjivala lijek Amsparity u trudnoći prije nego što njezino dijete primi bilo kakvo cjepivo. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Amsparity može malo utjecati na djetetovu sposobnost upravljanja vozilima i biciklom ili rada sa strojevima. Nakon uzimanja lijeka Amsparity može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

### **Amsparity sadrži natrij**

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

## **3. Kako primjenjivati lijek Amsparity**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik Vašeg djeteta, medicinska sestra ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sljedećoj tablici prikazane su preporučene doze lijeka Amsparity u svakoj odobrenoj primjeni. Ako je Vašem djetetu potrebna drugačija doza, liječnik mu može propisati drugu jačinu lijeka Amsparity.

Amsparity se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena).



<b>Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis</b>		
<b>Dob ili tjelesna težina</b>	<b>Koliko i koliko često primijeniti?</b>	<b>Napomene</b>
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

<b>Artritis povezan s entezitisom u djece</b>		
<b>Dob ili tjelesna težina</b>	<b>Koliko i koliko često primijeniti?</b>	<b>Napomene</b>
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

<b>Plak psorijaza u djece</b>		
<b>Dob ili tjelesna težina</b>	<b>Koliko i koliko često primijeniti?</b>	<b>Napomene</b>
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 40 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 40 mg.  Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Prva doza od 20 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 20 mg.  Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

<b>Crohnova bolest u djece</b>		
<b>Dob ili tjelesna težina</b>	<b>Koliko i koliko često primijeniti?</b>	<b>Napomene</b>
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Prva doza od 80 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 40 mg.  Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vašeg djeteta može propisati prvu dozu od 160 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 80 mg.  Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Liječnik Vašeg djeteta može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina i tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza od 40 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 20 mg.	Liječnik Vašeg djeteta može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

<b>Crohnova bolest u djece</b>		
<b>Dob ili tjelesna težina</b>	<b>Koliko i koliko često primijeniti?</b>	<b>Napomene</b>
	<p>Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 40 mg.</p> <p>Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.</p>	

<b>Uveitis u djece</b>		
<b>Dob ili tjelesna težina</b>	<b>Koliko i koliko često primijeniti?</b>	<b>Napomene</b>
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	<p>Liječnik Vašeg djeteta će možda propisati početnu dozu od 40 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 20 mg svaki drugi tjedan.</p> <p>Preporučuje se primjenjivati lijek Amsparity u kombinaciji s metotreksatom.</p>
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	<p>Liječnik Vašeg djeteta će možda propisati početnu dozu od 80 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 40 mg svaki drugi tjedan.</p> <p>Preporučuje se primjenjivati lijek Amsparity u kombinaciji s metotreksatom.</p>

### **Način i put primjene**

Amsparity se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

**Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Amsparity nalaze se na kraju ove upute o lijeku, pod „Upute za uporabu“.**

### **Ako primijenite više lijeka Amsparity nego što ste trebali**

Ako ste slučajno Vašem djetetu dali lijek Amsparity češće nego što ste trebali, nazovite djetetovog liječnika ili ljekarnika i objasnite da je Vaše dijete dobilo veću količinu lijeka nego što je to potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Amsparity**

Ako zaboravite djetetu dati injekciju lijeka Amsparity, dozu lijeka Amsparity morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu djetetu primijenite onog dana kada je i predviđena prvotnim rasporedom, kao da niste zaboravili dozu.

## **Ako Vaše dijete prestane uzimati lijek Amsparity**

Odluku o prekidu primjene lijeka Amsparity potrebno je raspraviti s liječnikom Vašeg djeteta. Simptomi Vašeg djeteta se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava je blage do umjerene težine. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti tijekom još najmanje 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Amsparity.

**Hitno potražite medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti ili nakon liježanja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite liječnika Vašeg djeteta što je prije moguće:**

- znakove i simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašljanje,
- simptome problema sa živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su oteklina ili otvorena rana koja ne zacjeljuje,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani znakovi i simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, opaženih pri primjeni adalimumaba:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- abdominalna bol (bol u trbuhu),
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima ili zglobovima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,

- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptomi kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrica (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvlju),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u probavnom sustavu,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke (neuobičajene) infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja otpornosti na bolest,
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (vrsta raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se naziva sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila),

- tremor (nevoljno drhtanje),
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, začepljenje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralni izljev (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- edem lica (oticanje lica),
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao što su upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoј rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija infekcije hepatitisom B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (reakcija koja može ugroziti život sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- edem lica (oticanje lica) povezan s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidna kožna reakcija (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

#### **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi, često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- kaposijev sarkom je rijetki karcinom povezan s humanim virusom herpesa broj 8.

- Kaposijev sarkom se najčešće pojavljuje u obliku ljubičastih lezija na koži.
- zatajenje jetre,
  - pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću).
  - porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita (krvnih pločica),
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod svog djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Amsparity**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/blisteru/kutiji iza oznake „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena štrcaljka otopine lijeka Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 30 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, štrcaljku **morate iskoristiti u roku od 30 dana ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste štrcaljku prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Amsparity sadrži**

Djelatna tvar je adalimumab.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbit 80 i voda za injekcije.

### **Kako napunjena štrcaljka lijeka Amsparity izgleda i sadržaj pakiranja**

Amsparity 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki za pedijatrijsku uporabu dolazi kao sterilna otopina s 20 mg adalimumaba otopljenog u 0,4 ml otopine.

Napunjena štrcaljka lijeka Amsparity je staklena štrcaljka koja sadrži bistru, bezbojnu do blago svijetlosmeđu otopinu adalimumaba.

Napunjena štrcaljka lijeka Amsparity dostupna je u pakiranju koje sadrži 2 napunjene štrcaljke i 2 jastučića natopljena alkoholom.

Amsparity može biti dostupan u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **Proizvođač**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Česká Republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161



**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

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

## UPUTE ZA UPORABU

Amsparity (adalimumab)

20 mg

napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom, za supkutanu injekciju

**Sačuvajte ovu uputu. U ovim uputama objašnjena je priprema i primjena injekcije korak po korak.**

**Čuvajte Amsparity napunjenu štrcaljku u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C.**

**Čuvajte Amsparity napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji do korištenja radi zaštite od izravnog izlaganja sunčevoj svjetlosti.**

**Ako je potrebno, primjerice ako putujete s Vašim djetetom, napunjena štrcaljka lijeka**

**Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C tijekom razdoblja od najviše 30 dana.**

**Čuvajte Amsparity, pribor za injekciju i sve druge lijekove izvan dohvata djece.**

Amsparity za injekciju dolazi u obliku napunjene štrcaljke za jednokratnu primjenu, koja sadrži pojedinačnu dozu lijeka.

**Ne pokušavajte** ubrizgavati lijek Amsparity Vašem djetetu dok niste pročitali i razumjeli Upute za uporabu. Ako liječnik Vašeg djeteta, medicinska sestra ili ljekarnik procijeni da možete davati Vašem djetetu injekcije lijeka Amsparity sami kod kuće, trebate dobiti poduku o ispravnom pripremanju i ubrizgavanju lijeka Amsparity.

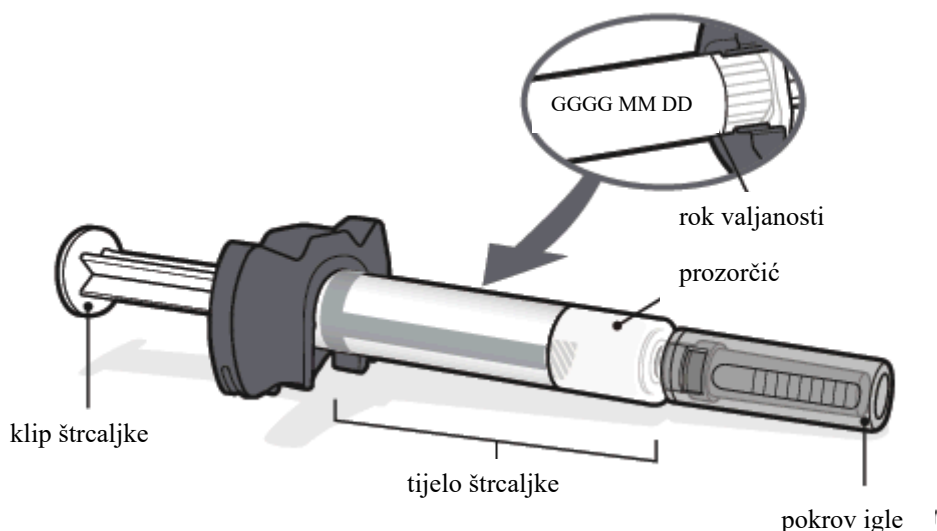
Važno je i da se obratite liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste bili sigurni da ste razumjeli upute za doziranje lijeka Amsparity Vašem djetetu. Možete unaprijed u kalendaru zabilježiti dan u koji trebate ubrizgati lijek Amsparity, kako biste imali podsjetnik. Obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku ako imate kakvih pitanja o ispravnom ubrizgavanju lijeka Amsparity.

Nakon primjerene poduke, injekciju lijeka Amsparity može primijeniti Vaše dijete samo ili mu je može dati neka druga osoba, na primjer član obitelji ili prijatelj.

### 1. Pribor koji će Vam biti potreban

- Sljedeći pribor će Vam biti potreban za svaku injekciju lijeka Amsparity. Nađite čistu, ravnu površinu na koju ćete položiti pribor.
  - 1 napunjena štrcaljka Amsparity u podlošku, u kutiji
  - 1 jastučić natopljen alkoholom, u kutiji
  - 1 komadić vate ili jastučić gaze (nije uključen u kutiju lijeka Amsparity)
  - prikladan spremnik za oštre predmete (nije uključen u kutiju lijeka Amsparity).

**Važno:** Ako imate bilo kakvih pitanja o napunjenoj štrcaljki ili lijeku Amsparity, obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

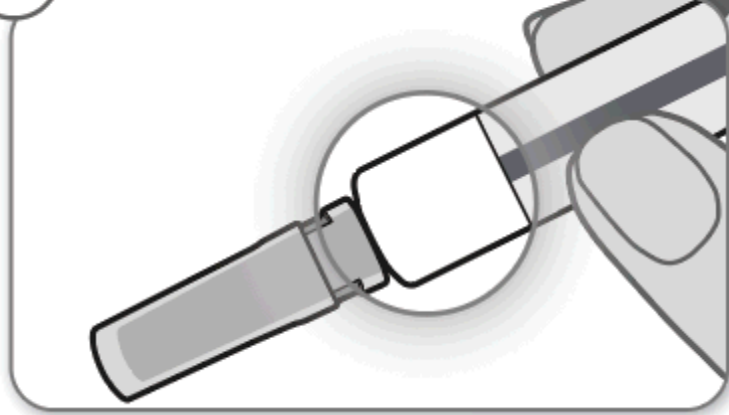


## 2. Priprema

- Izvadite kutiju lijeka Amsparity iz hladnjaka.
- Otvorite kutiju i izvadite podložak u kojoj se nalazi napunjena štrcaljka.
- Pregledajte kutiju i podložak te ih **nemojte** ih koristiti:
  - ako je istekao rok valjanosti,
  - ako je štrcaljka bila zamrzavana ili odmrzavana,
  - ako je napunjena štrcaljka pala, čak i ako na njoj nema vidljivih oštećenja,
  - ako je napunjena štrcaljka bila izvan hladnjaka više od 30 dana,
  - ako štrcaljka izgleda oštećeno,
  - ako su na novoj kutiji potrgane naljepnice s evidencijom otvaranja.
- Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vašu napunjenu štrcaljku, bacite tu napunjenu štrcaljku na isti način kao i iskorištenu štrcaljku. Za ubrizgavanje injekcije Vašem djetetu trebat će Vam nova napunjena štrcaljka.
- Operite ruke sa sapunom i vodom te ih u potpunosti osušite.  
Ako imate ikakvih pitanja o lijeku Vašeg djeteta, obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

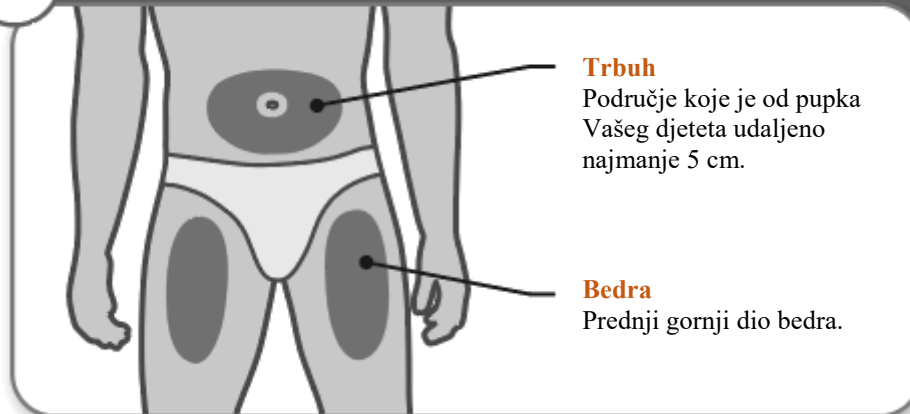


- Odlijepite papirnati pokrov s podloška.
- Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz podloška i vratite kutiju s neiskorištenim napunjenim štrcaljkama natrag u hladnjak.
- **Nemojte** koristiti štrcaljku ako izgleda oštećeno.
- Napunjena štrcaljka može se upotrijebiti odmah nakon što se izvadi iz hladnjaka.
- Možda ćete primijetiti da primjena napunjene štrcaljke nakon što je postigla sobnu temperaturu smanjuje osjećaj peckanja ili nelagode. Ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi, podalje od izravne sunčeve svjetlosti, 15 do 30 minuta prije nego djetetu ubrizgate injekciju.
- **Nemojte** uklanjati pokrov igle s napunjene štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje.  
**Napunjenu štrcaljku uvijek držite za tijelo kako biste izbjegli oštećenja.**

**4****Pregledajte lijek**

- Pažljivo pregledajte lijek Vašeg djeteta kroz prozorčić.
- Nježno nagnite napunjenu štrcaljku natrag i naprijed kako biste pregledali lijek.
- **Ne smijete** tresti napunjenu štrcaljku. Protresanje može oštetiti lijek Vašeg djeteta.
- Provjerite je li lijek u napunjenoj štrcaljki bistar i bezbojan do blago svijetlosmeđe boje te da ne sadrži pahuljice ili čestice. Normalno je vidjeti jedan ili više mjehurića zraka kroz prozorčić. **Ne pokušavajte** ukloniti mjehuriće zraka.

Ako imate ikakvih pitanja o lijeku Vašeg djeteta, obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

**5****Odaberite i pripremite mjesto za ubrizgavanje****Trbuh**

Područje koje je od pupka Vašeg djeteta udaljeno najmanje 5 cm.

**Bedra**

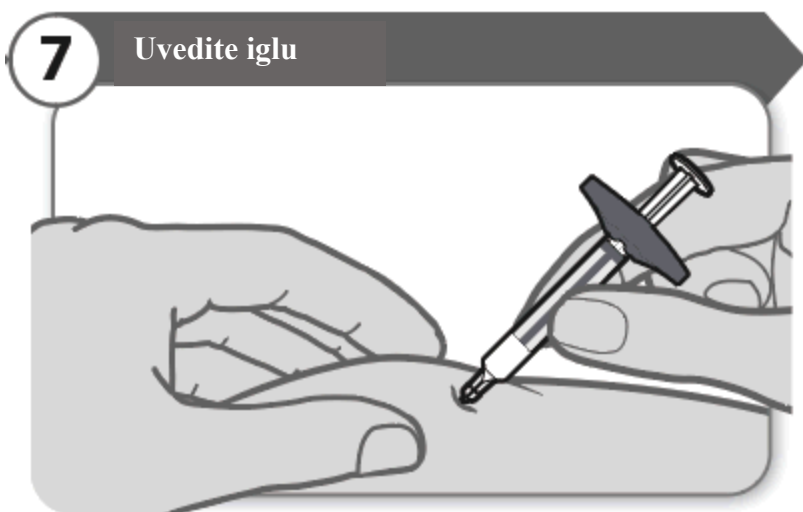
Prednji gornji dio bedra.

- Za ubrizgavanje injekcije svaki put odaberite drugo mjesto.
- **Nemojte** ubrizgavati lijek u područja tijela Vašeg djeteta na kojima su kosti blizu površine kože ili u područja na kojima su modrice, koja su crvena, bolna (osjetljiva na dodir) ili tvrda. Izbjegavajte ubrizgavanje u područja s ožiljcima ili strijama.
  - Ako Vaše dijete ima psorijazu, nemojte ubrizgavati lijek izravno na područje s bilo kakvim odignutim, zadebljanim, crvenim ili ljuskavim dijelom kože ili lezijama na djetetovoj koži.
- **Nemojte** ubrizgavati preko djetetove odjeće.
- Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju prebrišite jastučićem natopljenim alkoholom.
- Ostavite mjesto ubrizgavanja da se osuši.

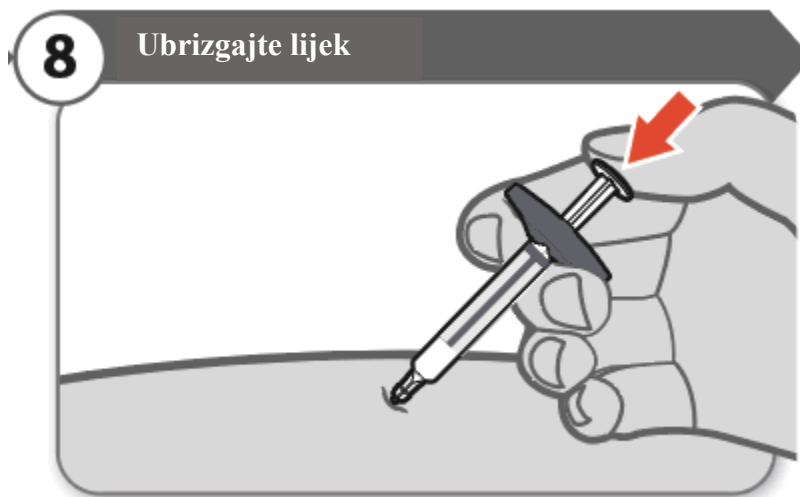


- Držite napunjenu štrcaljku za njezino tijelo. Kada ste spremni za ubrizgavanje, pažljivo skinite pokrov igle povlačenjem ravno prema gore i ga od svog tijela.
- Kada skinete pokrov s igle, normalno je da se na vrhu igle pojavi nekoliko kapljica lijeka.
- Bacite pokrov igle u spremnik za oštre predmete.

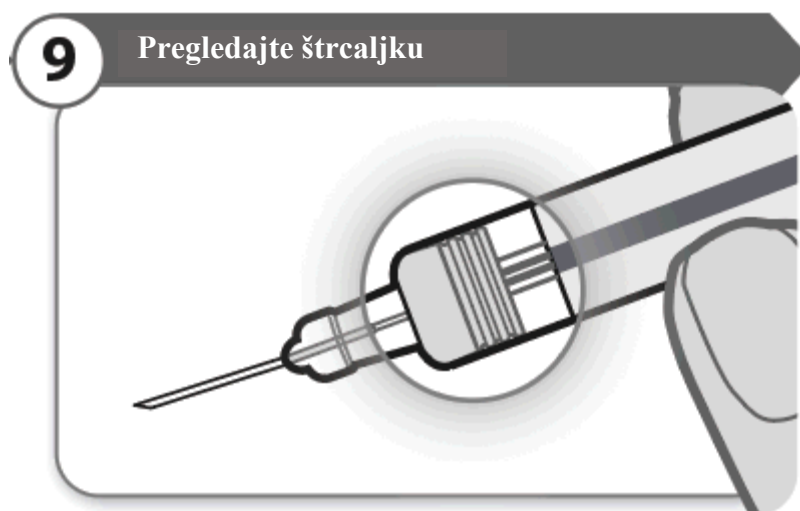
**Napomena:** Trebate oprezno rukovati napunjenom štrcaljkom kako biste izbjegli nehotičnu ozljedu ubodom igle.



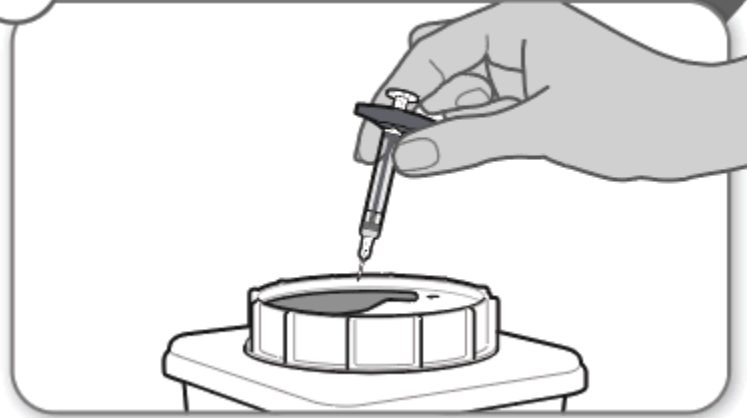
- Nježno stisnite nabor kože na očišćenom mjestu ubrizgavanja.
  - Uvedite iglu cijelom dužinom u kožu pod kutom od 45 stupnjeva, kako je prikazano.
  - Nakon što ste uveli iglu, možete osloboditi stisnuti nabor kože.
- Važno: Ne smijete** ponovno ubosti iglu pod kožu Vašeg djeteta. Bit će Vam potrebna nova napunjena štrcaljka ako je igla već bila ubodena u kožu, a Vi se predomislite oko mjesta ubrizgavanja.



- Polaganim i nepromjenjivim pritiskom potiskujte klip štrcaljke prema dolje do kraja, odnosno dok potpuno ne ispraznite tijelo štrcaljke. Obično je za primjenu doze potrebno od 2 do 5 sekundi.  
**Napomena:** Preporučuje se da napunjenu štrcaljku držite u koži dodatnih 5 sekundi nakon što je klip potisnut do kraja.
- Izvadite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je i uveli.



- Provjerite je li lijek Vašeg djeteta potpuno ispražnjen iz napunjene štrcaljke.
- **Nikada nemojte ponovno uvoditi iglu.**
- **Nikada nemojte vraćati pokrov na iglu.**  
**Napomena:** Ako sivi čep nije u poziciji koja je prikazana na slici, moguće je da niste ubrizgali čitav sadržaj otopine lijeka Vašeg djeteta. Odmah se obratite liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

**10****Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku**

- Odmah bacite štrcaljku prema uputama liječnika Vašeg djeteta, medicinske sestre ili ljekarnika te sukladno nacionalnim propisima o sigurnom zbrinjavanju medicinskog otpada.

**11****Nakon ubrizgavanja**

- Pažljivo pregledajte mjesto ubrizgavanja na tijelu Vašeg djeteta. Ako na njemu ima krvi, čistim komadićem vate ili jastučićem gaze lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja na nekoliko sekundi.
- **Ne trljajte** mjesto ubrizgavanja.  
**Napomena:** Neiskorištene štrcaljke čuvajte u hladnjaku u originalnom pakiranju.

Pogledajte sljedeću stranicu za  
Uputu o lijeku: Informacije za bolesnika

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Amsparity 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju adalimumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u Vašeg djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne primjenjivati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik Vašeg djeteta će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja Vašeg djeteta lijekom Amsparity. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe ili kod svog djeteta.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki onima Vašeg djeteta.
- Ako kod Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Amsparity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Amsparity
3. Kako primjenjivati lijek Amsparity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Amsparity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Amsparity i za što se koristi**

Amsparity sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav tijela Vašeg djeteta.

Amsparity je namijenjen liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom u djece,
- plak psorijaze u djece,
- gnojnog hidradenitisa u adolescenata,
- Crohnove bolesti u djece,
- ulceroznog kolitisa u djece,
- uveitisa u djece.

Djelatna tvar u lijeku Amsparity, adalimumab, monoklonsko je protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je drugi protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezujući se za TNF $\alpha$  Amsparity blokira njegovo djelovanje i smanjuje upalni proces kod tih bolesti.



### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis upalna je bolest zglobova koja se obično prvi put javlja u djetinjstvu.

Amsparity je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa biti propisan lijek Amsparity.

### Artritis povezan s entezitisom u djece

Artritis povezan s entezitisom u djece upalna je bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Amsparity je namijenjen liječenju artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu za liječenje artritisa povezanog s entezitisom biti propisan lijek Amsparity.

### Plak psorijaza u djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Amsparity se koristi za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i liječenje UV svjetlom nisu djelovali jako dobro ili nisu prikladni.

### Adolescentni gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je dugotrajna i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

Amsparity se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Amsparity može smanjiti broj nodula i apscesa koje Vaše dijete ima te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako navedeni lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, Vaše dijete će primiti lijek Amsparity.

### Crohnova bolest u djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Amsparity je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Ako Vaše dijete boluje od Crohnove bolesti, prvo će mu biti propisani drugi lijekovi. Ako Vaše dijete nema dovoljno dobar odgovor na navedene lijekove, Vašem će djetetu u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti biti propisan lijek Amsparity.

## Ulcerozni kolitis u djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva. Amsparity se koristi za liječenje umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u djece u dobi od 6 do 17 godina. Vašem će djetetu možda prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu u svrhu smanjenja znakova i simptoma bolesti biti propisan lijek Amsparity.

## Uveitis u djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u vidnom polju (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Amsparity djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Amsparity je namijenjen liječenju djece i adolescenata u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Vašem će djetetu možda prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu u svrhu smanjenja znakova i simptoma njegove bolesti biti propisan lijek Amsparity.

## **2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Amsparity**

### **Nemojte primjenjivati lijek Amsparity**

- ako je Vaše dijete alergično na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako Vaše dijete boluje od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) ili oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako Vaše dijete ima simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).
- ako Vaše dijete boluje od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako je Vaše dijete bolovalo, ili boluje, od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku prije nego Vaše dijete počne primati lijek Amsparity.

Važno je da Vi i liječnik Vašeg djeteta evidentirate naziv i broj serije lijeka koji koristi Vaše dijete.

### Alergijske reakcije

- Ako se u Vašeg djeteta pojave alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, „piskanja“ ili zviždanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, prestanite ubrizgavati lijek Amsparity i odmah se javite liječniku Vašeg djeteta, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

### Infekcije

- Ako Vaše dijete ima infekciju, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku Vašeg djeteta prije nego počne primjenjivati lijek Amsparity. Ako niste sigurni, obratite se liječniku Vašeg djeteta.

- Tijekom liječenja lijekom Amsparity, Vaše dijete može biti podložnije infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako dijete ima tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama te druge oportunističke infekcije (infekcije neuobičajenim zaraznim organizmima) i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima, te infekcije mogu biti opasne po život. Ako Vaše dijete razvije simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta. Liječnik Vašeg djeteta će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

### Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego Vaše dijete počne s liječenjem lijekom Amsparity, liječnik Vašeg djeteta će provjeriti ima li Vaše dijete znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti Vašeg djeteta i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Kartici s podsjetnikom za bolesnika Vašeg djeteta.
- Vrlo je važno je da liječniku Vašeg djeteta kažete ako je Vaše dijete ikada bolovalo od tuberkuloze, odnosno ako je bilo u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako Vaše dijete ima aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Amsparity.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako je Vaše dijete primilo liječenje za prevenciju tuberkuloze.
- Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, odmah obavijestite liječnika Vašeg djeteta.

### Putovanje/infekcija koja se ponavlja

- Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako je Vaše dijete boravilo ili putovalo u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Recite liječniku Vašeg djeteta ako je Vaše dijete ranije bolovalo od infekcija koje su se ponavljale ili drugih stanja koja povećavaju rizik od infekcija.
- Vi i liječnik Vašeg djeteta morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja Vašeg djeteta lijekom Amsparity. Važno je da liječnika Vašeg djeteta obavijestite ako se u djeteta pojave simptomi infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora ili problemi sa zubima.

### Hepatitis B

- Recite liječniku Vašeg djeteta ako je Vaše dijete nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako ima aktivnu infekciju HBV-om ili mislite da bi se moglo zaraziti HBV-om. Liječnik Vašeg djeteta treba provjeriti ima li Vaše dijete HBV. Adalimumab može uzrokovati ponovno aktiviranje infekcije HBV-om u nositelja tog virusa. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija infekcije HBV-om može biti opasno po život.

### Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se Vaše dijete priprema za kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite liječnika Vašeg djeteta da Vaše dijete uzima lijek Amsparity. Liječnik Vašeg djeteta će možda preporučiti

privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

### Demijelinizirajuća bolest

- Ako Vaše dijete boluje ili oboli od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća izolacijski sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smije li uzimati ili nastaviti primati lijek Amsparity donijet će liječnik Vašeg djeteta. Odmah recite liječniku Vašeg djeteta ako se kod Vašeg djeteta pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

### Cijepljenje

- Određena cjepiva sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji su uzročnici bolesti i koji mogu uzrokovati infekcije te se stoga ne smiju primijeniti tijekom liječenja lijekom Amsparity. Posavjetujte se s liječnikom Vašeg djeteta prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Amsparity. Ako je Vaša kći lijek Amsparity primjenjivala tijekom trudnoće, njezino dijete može biti izloženo povećanom riziku od dobivanja infekcije do približno pet mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Amsparity u trudnoći. Važno je da liječnika njezina djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da je Vaša kći primjenjivala lijek Amsparity u trudnoći, kako bi oni mogli odlučiti kada njezino dijete treba primiti cjepivo.

### Zatajenje srca

- Ako je Vaše dijete bolovalo, ili boluje, od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku Vašeg djeteta. Ako Vaše dijete boluje od blagog zatajenja srca, a liječi se lijekom Amsparity, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca Vašeg djeteta. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti liječniku Vašeg djeteta.

### Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Ako Vaše dijete dobije vrućicu koja ne prolazi, modrice ili ako jako lako krvari ili izgleda jako blijedo, odmah nazovite liječnika Vašeg djeteta. Liječnik Vašeg djeteta će možda odlučiti prekinuti liječenje.

### Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili drugim TNF $\alpha$  blokatorima. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili druge vrste raka može se povećati ako Vaše dijete primjenjuje lijek Amsparity. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također bili liječeni azatioprinom ili merkaptopurinom. Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ako Vaše dijete istodobno uz lijek Amsparity uzima azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zabilježene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako postojeće mrlje ili oštećenja promijene izgled, obavijestite o tome liječnika Vašeg djeteta.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF $\alpha$  blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka

koji nije bio limfom. Ako Vaše dijete boluje od KOPB-a ili puno puši, provjerite kod liječnika Vašeg djeteta je li terapija blokatorom TNF $\alpha$  primjerena za Vaše dijete.

### Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Amsparity može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku Vašeg djeteta ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

### **Drugi lijekovi i Amsparity**

Obavijestite liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzimalo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Amsparity se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sa sulfasalazinom, hidrosiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Vaše dijete ne smije uzimati lijek Amsparity s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba i drugih antagonista TNF-a s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih interakcija između lijekova. Ako imate kakvih pitanja, upitajte liječnika Vašeg djeteta.

### **Trudnoća i dojenje**

Vaše dijete treba razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječilo trudnoću te je treba nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Amsparity.

Ako je Vaša kći trudna, misli da bi mogla biti trudna ili planira imati dijete, obratite se njezinu liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.

Amsparity se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Amsparity se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako Vaša kći prima lijek Amsparity tijekom trudnoće, njezino dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije. Važno je da liječnika njezina djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da je Vaša kći primjenjivala lijek Amsparity u trudnoći prije nego što njezino dijete primi bilo kakvo cjepivo. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Amsparity može malo utjecati na djetetovu sposobnost upravljanja vozilima i biciklom ili rada sa strojevima. Nakon uzimanja lijeka Amsparity može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

### **Amsparity sadrži natrij**

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

### 3. Kako primjenjivati lijek Amsparity

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik Vašeg djeteta, medicinska sestra ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom Vašeg djeteta, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ako je Vašem djetetu potrebna drugačija doza, liječnik mu može propisati drugu jačinu lijeka Amsparity.

Amsparity se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena).

#### Djeca i adolescenti s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca i adolescenti s artritisom povezanim s entezitisom

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca i adolescenti s psorijazom

*Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg*

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

#### Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina i tjelesne težine manje od 40 kg*

Uobičajena početna doza je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik djetetu može propisati početnu dozu od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik Vašeg djeteta može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više*

Uobičajena početna doza je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik djetetu može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, liječnik Vašeg djeteta može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg*

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više*

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

#### Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg*

Uobičajena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik možda će propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Uobičajena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik možda će propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

#### **Način i put primjene**

Amsparity se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

**Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Amsparity nalaze se u dijelu „Upute za uporabu“.**

#### **Ako primijenite više lijeka Amsparity nego što ste trebali**

Ako ste slučajno Vašem djetetu dali veću količinu otopine lijeka Amsparity ili ste mu lijek dali češće nego što ste trebali, nazovite djetetovog liječnika ili ljekarnika i objasnite da je Vaše dijete dobilo veću količinu lijeka nego što je to potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka ili bočicu uvijek nosite sa sobom, čak i kad je bočica prazna.

#### **Ako primijenite manje lijeka Amsparity nego što ste trebali**

Ako ste slučajno Vašem djetetu dali manju količinu otopine lijeka Amsparity ili ste mu lijek dali rjeđe nego što ste trebali, nazovite djetetovog liječnika ili ljekarnika i objasnite da je Vaše dijete dobilo manju količinu lijeka nego što je to potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka ili bočicu uvijek nosite sa sobom, čak i kad je bočica prazna.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Amsparity**

Ako zaboravite djetetu dati injekciju lijeka Amsparity, dozu lijeka Amsparity morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu djetetu primijenite onog dana kada je i predviđena prvotnim rasporedom, kao da niste zaboravili dozu.

#### **Ako Vaše dijete prestane uzimati lijek Amsparity**

Odluku o prekidu primjene lijeka Amsparity potrebno je raspraviti s liječnikom Vašeg djeteta. Simptomi Vašeg djeteta se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku Vašeg djeteta ili ljekarniku.

## **4.    Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava je blage do umjerene težine. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti tijekom još najmanje barem do 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Amsparity.

**Hitno potražite medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti ili nakon lijeganja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite liječnika Vašeg djeteta što je prije moguće:**

- znakove i simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašljanje,
- simptome problema sa živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su oteklina ili otvorena rana koja ne zacjeljuje,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani znakovi i simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, opaženih pri primjeni adalimumaba:



**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- abdominalna bol (bol u trbuhu),
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima ili zglobovima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptomi kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrica (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvlju),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u probavnom sustavu,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,

- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke (neuobičajene) infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja otpornosti na bolest,
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (vrsta raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se naziva sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila),
- tremor (nevoljno drhtanje),
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, začepljenje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralni izljev (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- edem lica (oticanje lica),
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,

- poremećaji živaca (kao što je upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoј rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija infekcije hepatitisom B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (reakcija koja može ugroziti život sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- edem lica (oticanje lica) povezan s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidna kožna reakcija (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi, često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- Kaposijev sarkom, rijetki karcinom povezan s humanim virusom herpesa broj 8. Kaposijev sarkom se najčešće pojavljuje u obliku ljubičastih lezija na koži.
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita (krvnih pločica),
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotilutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako kod Vašeg djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti i izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Amsparity**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna bočica lijeka Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 30 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, bočicu **morate iskoristiti u roku od 30 dana ili je baciti**, čak i ako ste je u nekom trenutku vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste bočicu prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Amsparity sadrži**

Djelatna tvar je adalimumab.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

### **Kako bočica lijeka Amsparity izgleda i sadržaj pakiranja**

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u bočicama dolazi kao sterilna otopina s 40 mg adalimumaba otopljenog u 0,8 ml otopine.

Bočica lijeka Amsparity je staklena bočica koja sadrži bistru, bezbojnu do blago svijetlosmeđu otopinu adalimumaba. Jedno pakiranje sadrži 2 kutije od kojih svaka sadrži 1 bočicu, 1 praznu sterilnu štrcaljku, 1 iglu, 1 nastavak za bočicu i 2 jastučića natopljena alkoholom.

Amsparity može biti dostupan u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **Proizvođač**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Tel: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel. +371 67035775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer România S.R.L

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

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

## UPUTE ZA UPORABU

### Upute za pripremu i davanje injekcije lijeka Amsparity

U sljedećim uputama objašnjeno je kako ubrizgati lijek Amsparity. Molimo da pažljivo pročitate upute i slijedite ih korak po korak.

**Ne pokušavajte** ubrizgavati lijek Amsparity Vašem djetetu dok niste pročitali i razumjeli Upute za uporabu. Ako liječnik Vašeg djeteta, medicinska sestra ili ljekarnik procijeni da možete davati Vašem djetetu injekcije lijeka Amsparity sami kod kuće, trebate dobiti poduku o ispravnom pripremanju i ubrizgavanju lijeka Amsparity.

Važno je i da se obratite liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste bili sigurni da ste razumjeli upute za doziranje lijeka Amsparity Vašem djetetu. Možete unaprijed u kalendaru zabilježiti dan u koji trebate ubrizgati lijek Amsparity, kako biste imali podsjetnik. Obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku ako imate kakvih pitanja o ispravnom ubrizgavanju lijeka Amsparity.

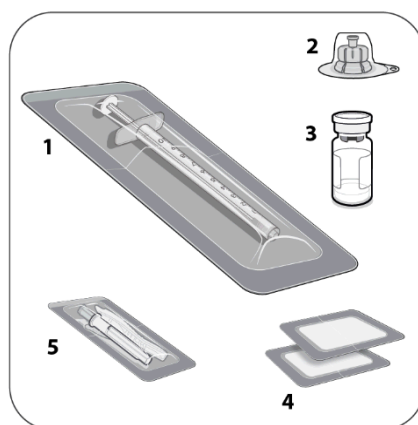
Nakon primjerene obuke, injekciju si bolesnik može dati sam, ili mu je može dati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.

Ako sljedeće korake ne provedete kako je opisano, može doći do onečišćenja i posljedično infekcije Vašeg djeteta.

Ovu injekciju ne smijete miješati u istoj štrcaljki ili bočici s drugim lijekovima.

#### 1) Priprema

- Budite sigurni da znate točnu količinu (volumen) potrebnu za doziranje. Ako ne znate, **STANITE** i obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku za daljnje upute.
- Potreban Vam je poseban spremnik za otpad, kao što je spremnik za oštre predmete ili prema preporuci medicinske sestre, liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika. Postavite spremnik na radnu površinu.
- Temeljito operite ruke.
- Izvadite jednu kutiju koja sadrži jednu štrcaljku, jedan nastavak za bočicu, jednu bočicu, dva jastučića natopljena alkoholom i jednu iglu iz vanjskog kartonskog pakiranja. Ako je u kartonskom pakiranju još jedna kutija za iduću injekciju, odmah je vratite u hladnjak.
- Provjerite rok valjanosti na kutiji koju ćete koristiti. **NE koristite** niti jedan dio pribora nakon datuma navedenog na kutiji.
- Na čistu površinu postavite sljedeći pribor, no još ga **NEMOJTE** vaditi iz njihovih pojedinačnih pakiranja.
  - Jednu štrcaljku od 1 ml (1)
  - Jedan nastavak za bočicu (2)
  - Jednu bočicu za injekciju lijeka Amsparity za pedijatrijsku uporabu (3)
  - Dva alkoholom natopljena jastučića (4)
  - Jednu iglu (5)

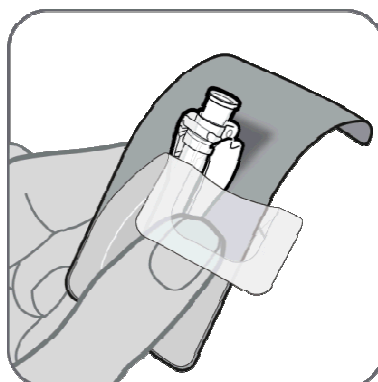


Lijek Amsparity je bistra i bezbojna do blago svijetlosmeđa tekućina koja ne sadrži pahuljice ili čestice. **NE koristite** lijek ako tekućina sadrži pahulje ili čestice.

## 2) Priprema doze lijeka Amsparity za injekciju

Općenito rukovanje: **NE bacajte** dijelove pribora u otpad sve dok ne dovršite ubrizgavanje.

- Pripremite iglu tako da djelomično otvorite pakiranje s kraja koji je najbliži žutom spoju za štrcaljku. Pakiranje otvorite tek toliko da žuti spoj za štrcaljku bude dostupan. Odložite pakiranje tako da prozirna strana bude gore.

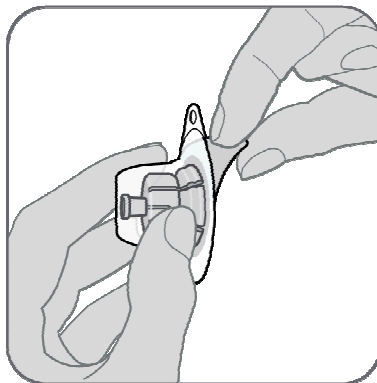


- Uklonite plastični zatvarač s bočice tako da vidite vrh čepa bočice.

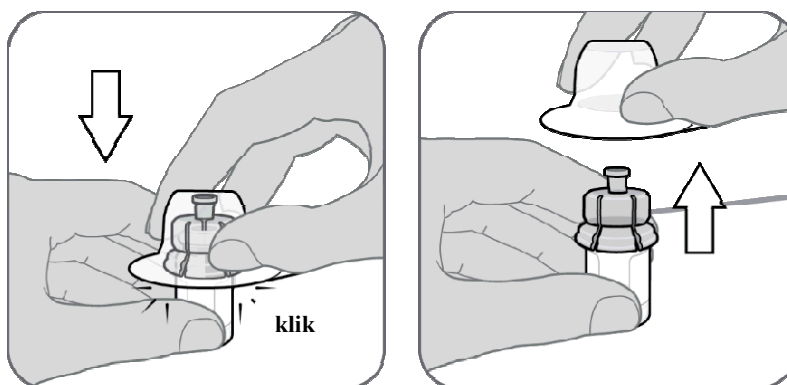


- Upotrijebite jedan od jastučića natopljenih alkoholom za brisanje čepa bočice. **NE dirajte** čep bočice nakon što ste ga obrisali alkoholnim jastučićem.
- Skinite pokrov s pakiranja nastavka za bočicu, ali nemojte vaditi nastavak.





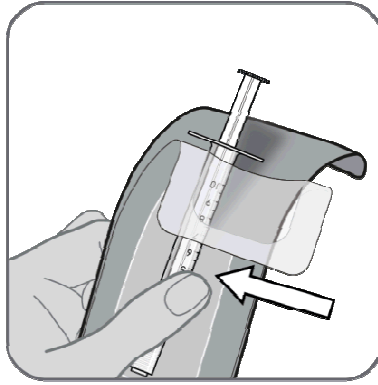
- Držite bočicu tako da je čep okrenut prema gore.
- Dok je nastavak još u prozirnem pakiranju, pričvrstite ga za čep bočice tako da ga pritisnete prema dolje sve dok nastavak ne sjedne na svoje mjesto.
- Kada ste sigurni da ste pričvrstili nastavak za bočicu, maknite pakiranje s nastavka.
- Pažljivo odložite bočicu s nastavkom na Vašu čistu radnu površinu. Pazite da ne padne. **NE dirajte** nastavak bočice.



- Pripremite štrcaljku tako da djelomično odlijepite pakiranje s kraja koji je najbliži bijelom klipu štrcaljke.
- Otvorite prozirno pakiranje tek toliko da bijeli klip štrcaljke bude dostupan, ali ne vadite štrcaljku iz pakiranja.
- Držite pakiranje štrcaljke i **POLAKO** izvucite klip štrcaljke do 0,1 ml preko propisane doze (primjerice, ako je propisana doza 0,5 ml, izvucite klip štrcaljke do 0,6 ml). **NIKADA** ne vucite preko položaja od 0,9 ml bez obzira na propisanu dozu.
- Volumen za propisanu dozu postaviti ćete u kasnijem koraku.
- **NE izvlačite** klip štrcaljke u potpunosti van iz štrcaljke.

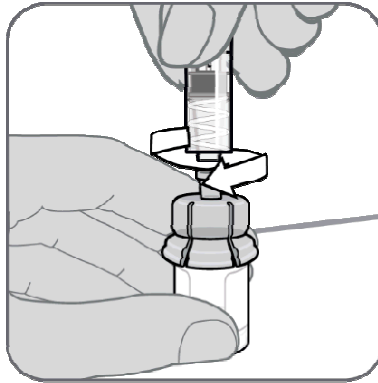
#### NAPOMENA:

Ako ste bijeli klip štrcaljke sasvim izvukli iz štrcaljke, bacite štrcaljku i obratite se dobavljaču lijeka Amsparity za Vaše dijete radi zamjene. **NE pokušavajte** ponovno umetnuti bijeli klip štrcaljke.

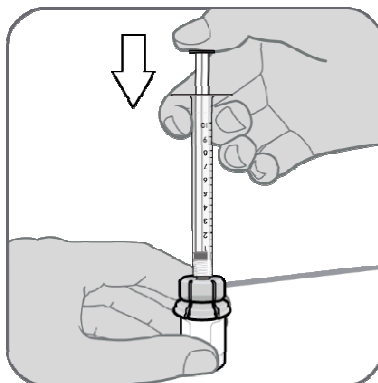


Doza + 0,1

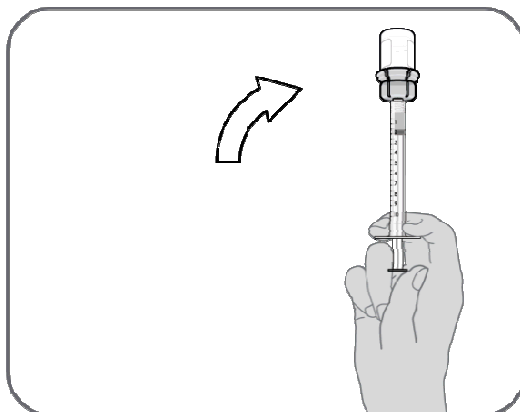
- **NE** koristite bijeli klip štrcaljke za vađenje štrcaljke iz pakiranja. Štrcaljku držite za dio s označenim volumenima i izvucite je iz pakiranja. Ni u kojem trenutku **NEMOJTE** odložiti štrcaljku.
- Dok čvrsto držite nastavak bočice, umetnite vrh štrcaljke u nastavak i jednom rukom zakrenite štrcaljku u smjeru kazaljke na satu da bude čvrsto. **NEMOJTE** previše zategnuti.



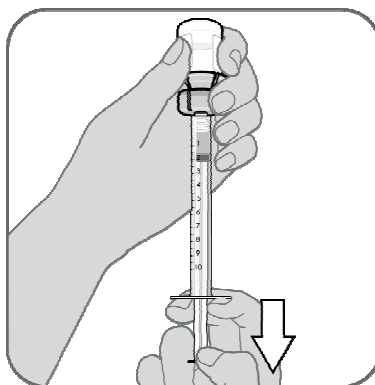
- Dok držite bočicu, stisnite klip štrcaljke do kraja. Ovaj je korak važan za pravilno doziranje.



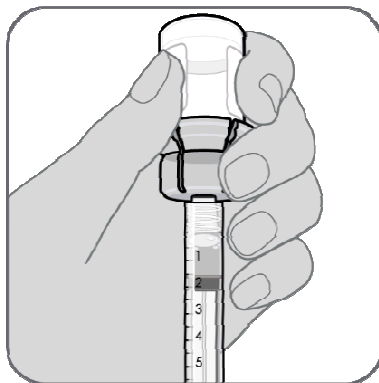
- Držite bijeli klip štrcaljke pritisnutim te preokrenite bočicu i štrcaljku.



- **POLAKO** izvucite bijeli klip štrcaljke do 0,1 ml preko propisane doze. Ovo je važno za pravilno doziranje. Volumen ćete na propisanu dozu postaviti u koraku 4, Priprema doze. Ako je primjerice propisana doza 0,5 ml, izvucite bijeli klip štrcaljke do 0,6 ml. Vidjet ćete kako tekućina ide iz bočice u štrcaljku.



- Pritisnite bijeli klip štrcaljke sasvim do kraja da se tekućina vrati natrag u bočicu. Ponovno, **POLAKO** izvucite bijeli klip štrcaljke do 0,1 ml preko propisane doze, ovo je važno za pravilno doziranje i važno radi toga da se spriječi ulaz mjehurića zraka ili zračnih praznina u tekućinu. Volumen ćete na propisanu dozu postaviti u koraku 4, Priprema doze.

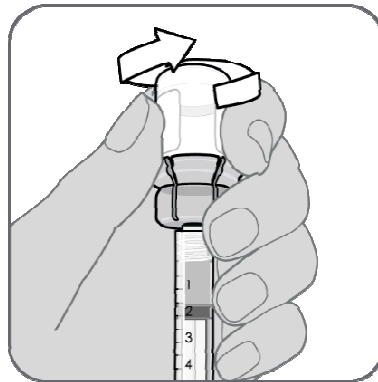


- Ako vidite zaostale mjehuriće zraka ili zračne praznine u tekućini u štrcaljki, možete ponoviti ovaj postupak do 3 puta. **NE tresite** štrcaljku.

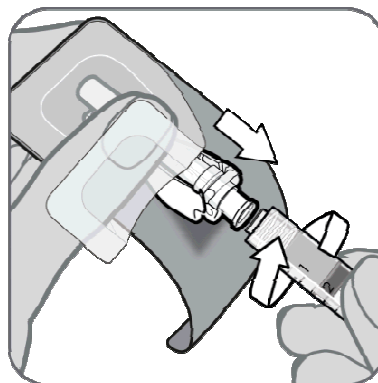
#### NAPOMENA:

Ako ste bijeli klip štrcaljke sasvim izvukli iz štrcaljke, bacite štrcaljku i obratite se dobavljaču lijeka Amsparity radi zamjene. **NE pokušavajte** bijeli klip ponovno umetnuti u štrcaljku.

- Dok još držite štrcaljku uspravno za dio s označenim volumenima, uklonite nastavak bočice i bočicu tako što ćete odviti nastavak drugom rukom. Pazite da nastavak odvojite sa štrcaljke zajedno s bočicom. **NE dirajte** vrh štrcaljke.



- Ako blizu vrha štrcaljke vidite veliki mjehurić zraka ili zračnu prazninu, **POLAKO** pritisnite bijeli klip štrcaljke u štrcaljku tako da tekućina počne ulaziti u vrh štrcaljke. **NE gurajte** bijeli klip štrcaljke preko položaja doze.
- Na primjer, ako je propisana doza 0,5 ml, **NE gurajte** klip štrcaljke preko položaja od 0,5 ml.
- Provjerite da je količina preostale tekućine u štrcaljki barem jednaka volumenu propisane doze. Ako je preostali volumen manji od volumena propisane doze, **NE koristite** štrcaljku i obratite se liječniku Vašeg djeteta, medicinskoj sestri ili ljekarniku
- Slobodnom rukom uzmite pakiranje s iglom tako da žuti spoj za štrcaljku bude okrenut prema dolje.
- Držeći štrcaljku uspravnom, umetnite vrh štrcaljke u žuti spoj za štrcaljku te zakrenite štrcaljku kako pokazuje strelica na donjoj slici, sve dok ne bude čvrsto. Sada je igla pričvršćena za štrcaljku.

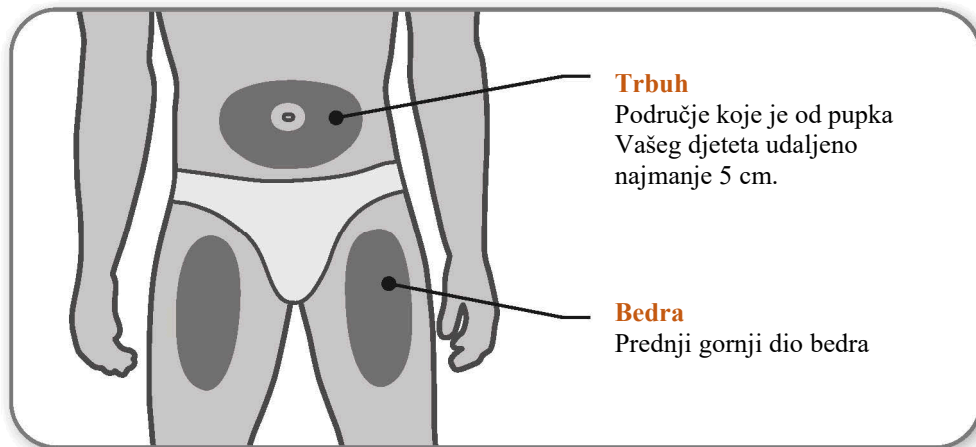


- Sada maknite pakiranje igle, ali **NE skidajte** prozirnu kapicu igle.

- Postavite štrcaljku na Vašu čistu radnu površinu. Odmah nastavite s pripremom mjesta za ubrizgavanje i pripremom doze.

### 3) Odabir i priprema mjesta za ubrizgavanje

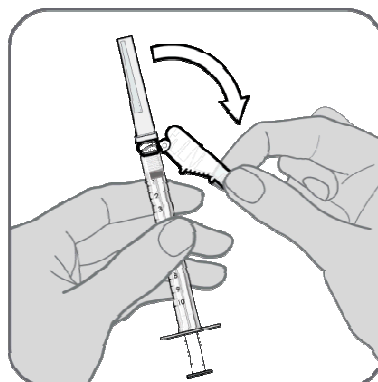
- Izaberite mjesto na bedru ili trbuhu. **NEMOJTE** koristiti isto mjesto kao za prethodnu injekciju.
- Novo mjesto ubrizgavanja treba biti udaljeno barem 3 cm od mjesta na kojem je dana prethodna injekcija.



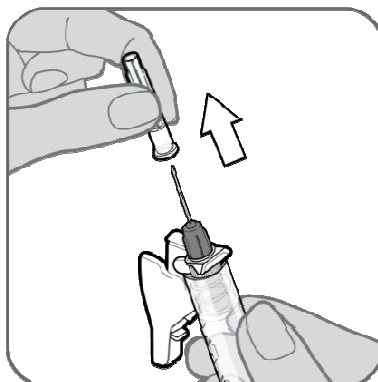
- **NE ubrizgavajte** u dio gdje je koža crvena, postoji modrica ili je tvrda. Ovo može značiti da postoji infekcija te se zato obratite liječniku Vašeg djeteta.
  - Ako Vaše dijete ima psorijazu, nemojte ubrizgavati lijek izravno na područje s bilo kakvim odignuime, zadebljanim, crvenim ili ljuskavim dijelom kože ili lezijama na koži.
- Radi smanjenja mogućnosti infekcije, mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju prebrišite drugim jastučićem natopljenim alkoholom. Prije ubrizgavanja **NE dodirujte** više to područje.

### 4) Priprema doze

- Podignite štrcaljku tako da igla pokazuje prema gore.
- Drugom rukom okrenite ružičasti pokrov igle dolje prema štrcaljki.



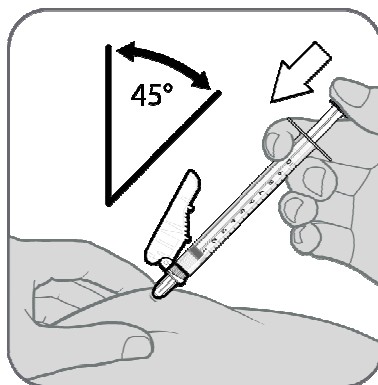
- Maknite prozirnu kapicu s igle tako što ćete je drugom rukom povući ravno prema gore.



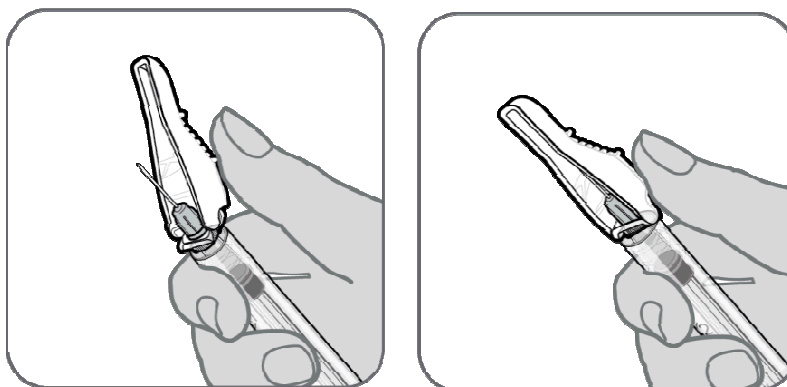
- Igla je čista.
- **NE dirajte iglu.**
- Ni u kojem trenutku **NE odlažite** štrcaljku nakon što je prozirna kapica skinuta.
- **NE pokušavajte** ponovno staviti prozirnu kapicu na iglu.
- Držite štrcaljku u razini očiju tako da je igla okrenuta uspravno prema gore i da jasno vidite količinu. Pazite da si ne špricnete lijek u oko.
- Ponovno provjerite koja je propisana količina lijeka.
- Gurajte bijeli klip štrcaljke pažljivo u štrcaljku sve dok u štrcaljki ne preostane propisana količina otopine lijeka. Višak tekućine može izaći kroz iglu za vrijeme pritiskanja bijelog klipa štrcaljke. **NE brišite iglu niti štrcaljku.**

#### 5) Ubrizgavanje lijeka Amsparity

- Slobodnom rukom nježno primite očišćene dijelove kože i čvrsto ih držite
- Drugom rukom postavite štrcaljku prema koži pod kutom od 45 stupnjeva.
- Jednim brzim kratkim pokretom gurnite iglu do kraja u kožu.
- Pustite kožu iz ruke kojom ju držite.
- Polaganim i nepromjenjivim pritiskom potiskujte bijeli klip štrcaljke kako biste ubrizgali otopinu lijeka dok potpuno ne ispraznite štrcaljku.
- Kada se štrcaljka isprazni, izvadite iglu iz kože, pazeći pri tom da je zadržite pod istim kutom pod kojim ste je i uveli.
- Provjerite je li lijek Vašeg djeteta potpuno ispražnjen iz napunjene štrcaljke.



- Pažljivo podignite ružičasti pokrov igle prema gore, preko igle da sjedne na svoje mjesto i odložite štrcaljku s iglom na radnu površinu. **NE vraćajte** prozirnu kapicu na iglu.



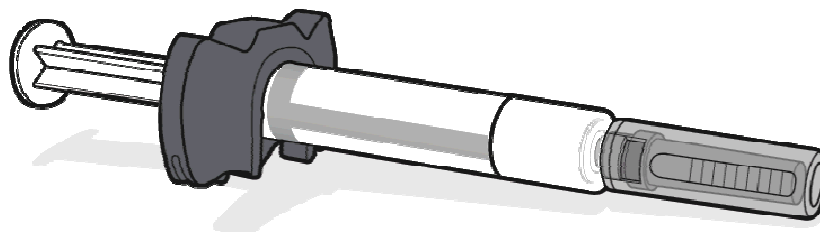
- Koristeći se komadom gaze, na 10 sekundi pritisnite mjesto ubrizgavanja. Moguća je pojava oskudnog krvarenja. Mjesto ubrizgavanja **NE trljajte**. Ako želite, prekrijte ga flasterom.

#### 6) Odlaganje pribora u otpad

- Potreban Vam je poseban spremnik za otpad, kao što je spremnik za oštre predmete ili prema preporuci medicinske sestre, liječnika Vašeg djeteta ili ljekarnika.
- U poseban spremnik za oštre predmete bacite štrcaljku s iglom, bočicu i nastavak. **NE** bacajte taj pribor u obični kućanski otpad.
- Uporabljenu štrcaljku, iglu, bočicu i nastavak **NE SMIJETE NIKADA** ponovno koristiti.
- Ovaj poseban spremnik uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Sve druge iskorištene predmete bacite u obični kućanski otpad.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab



▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu u Vašem djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Amsparity. Tu Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Amsparity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Amsparity
3. Kako primjenjivati lijek Amsparity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Amsparity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Amsparity i za što se koristi**

Amsparity sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Amsparity je namijenjen liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom u djece,
- ankilozantnog spondilitisa,
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa,
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.



Djelatna tvar u lijeku Amsparity, adalimumab, monoklonsko je protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je drugi protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezujući se za TNF $\alpha$  Amsparity blokira njegovo djelovanje i smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

### Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Amsparity je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Ako bolujete od umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako navedeni lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Amsparity.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, lijek Amsparity se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Amsparity može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću te poboljšati fizičku funkciju.

Amsparity se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Ako Vaš liječnik procijeni da liječenje metotreksatom nije prikladno, Amsparity se može davati samostalno.

### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis upalna je bolest zglobova koja se obično prvi put javlja u djetinjstvu.

Amsparity je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bolesnicima će za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa biti propisan lijek Amsparity.

### Artritis povezan s entezitisom u djece

Artritis povezan s entezitisom u djece upalna je bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Amsparity je namijenjen liječenju artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bolesnicima će za liječenje njihovog artritisa povezanog s entezitisom biti propisan lijek Amsparity.

### Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a upalne su bolesti kralježnice.

Amsparity se primjenjuje u odraslih u svrhu liječenja navedenih bolesti. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bit će Vam propisan lijek Amsparity kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

## Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

Amsparity je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Pokazalo se da Amsparity usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i da poboljšava fizičku funkciju.

## Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Amsparity je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Amsparity se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i liječenje UV svjetlom nisu djelovali jako dobro ili nisu prikladni.

## Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je dugotrajna i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

Amsparity se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Amsparity može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako navedeni lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, primit ćete lijek Amsparity.

## Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Amsparity je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina.

Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Amsparity.

## Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Amsparity je namijenjen liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda ćete prvo dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bit će Vam propisan lijek Amsparity kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

## Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u vidnom polju (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Amsparity djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Amsparity se koristi za liječenje

- odraslih osoba s nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bit će Vam propisan lijek Amsparity kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Amsparity**

### **Nemojte primjenjivati lijek Amsparity**

- ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) ili oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).
- ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Amsparity.

Važno je da Vi i Vaš liječnik evidentirate naziv i broj serije Vašeg lijeka.

### Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja ili zviždanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Amsparity i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

### Infekcije

- Ako bolujete od infekcije, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Amsparity. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete liječenje lijekom Amsparity, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako imate tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama te druge oportunističke infekcije (infekcije neuobičajenim zaraznim organizmima) i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima, te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Vaš liječnik će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

### Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom Amsparity, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje Vaše povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka

pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s podsjetnikom za bolesnika.

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako ste ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, smjesta se obratite svom liječniku.

#### Putovanje/infekcija koja se ponavlja

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Recite svom liječniku ako ste ranije imali infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.
- Morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja lijekom Amsparity. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora ili problemi sa zubima.

#### Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivnu infekciju HBV-om ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik treba provjeriti imate li HBV. Adalimumab može uzrokovati ponovno aktiviranje infekcije HBV-om u nositelja tog virusa. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija infekcije HBV-om može biti opasna po život.

#### Osobe starije od 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka Amsparity. Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja lijekom Amsparity. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora ili problemi sa zubima.

#### Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kirurškom ili stomatološkom zahvatu, obavijestite svog liječnika o tome da uzimate lijek Amsparity. Vaš liječnik će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

#### Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća zaštitni sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smijete li uzimati ili nastaviti primati lijek Amsparity donijet će Vaš liječnik. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu Vašeg tijela.

## Cijepljenje

- Određena cjepiva sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji su uzročnici bolesti i koji mogu uzrokovati infekcije te se stoga ne smiju primijeniti tijekom liječenja lijekom Amsparity. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo koje cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Amsparity. Ako ste lijek Amsparity uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnike svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Amsparity kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

## Zatajenje srca

- Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Ako bolujete od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Amsparity, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svom liječniku.

## Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, jako lako dobivate modrice ili jako lako krvarite ili izgledate izrazito blijedo, odmah nazovite liječnika. Vaš liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

## Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili drugim TNF $\alpha$  blokatorima. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili druge vrste raka može se povećati ako primjenjujete lijek Amsparity. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također liječeni azatioprinom ili merkaptopurinom. Obavijestite svog liječnika ako istodobno uz lijek Amsparity uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zabilježene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako postojeće mrlje ili oštećenja promijene izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF $\alpha$  blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako bolujete od KOPB-a ili ste težak pušač, provjerite kod liječnika je li liječenje TNF $\alpha$  blokatorom primjereno za Vas.

## Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Amsparity može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

## **Drugi lijekovi i Amsparity**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Amsparity se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sa sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Amsparity se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba i drugih antagonista TNF-a s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih interakcija između lijekova. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

### **Trudnoća i dojenje**

Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te je trebate nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Amsparity.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.

Amsparity se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Amsparity se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako primate lijek Amsparity tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti izloženo povećanom riziku od dobivanja infekcije. Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnike svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Amsparity. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Amsparity može imati manji utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i biciklom ili rada sa strojevima. Nakon uzimanja lijeka Amsparity može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

### **Amsparity sadrži natrij**

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

## **3. Kako primjenjivati lijek Amsparity**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ako Vam je potrebna neka druga doza, liječnik Vam može propisati drugu jačinu lijeka Amsparity.

Amsparity se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena).

### **Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a**

Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom iznosi 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Amsparity. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Amsparity se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Amsparity, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca, adolescenti i odrasli s artritiskom povezanom s entezitiskom

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Odrasli sa psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike sa psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek Amsparity morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao liječnik. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca i adolescenti s plak psorijazom

*Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg*

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Odrasli s gnojnim hidradenitiskom

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja doziranjem od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

### Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

### Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza za Crohnovu bolest je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

### Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

#### *Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg*

Uobičajena početna doza je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

#### *Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više*

Uobičajena početna doza je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

### Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

### Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

#### *Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg*

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.



Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više*

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navrš 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

#### Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite ubrizgavati lijek Amsparity onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Amsparity mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Amsparity se može primjenjivati i sam.

#### Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg*

Uobičajena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik će Vam možda propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Uobičajena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik će Vam možda propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

#### **Način i put primjene**

Amsparity se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

**Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Amsparity nalaze se na kraju ove upute o lijeku pod „Upute za uporabu“.**

#### **Ako primijenite više lijeka Amsparity nego što ste trebali**

Ako slučajno primijenite lijek Amsparity češće nego što ste trebali, nazovite svog liječnika ili ljekarnika i objasnite da ste primili veću količinu lijeka nego što je to potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Amsparity**

Ako zaboravite primijeniti injekciju, dozu lijeka Amsparity morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu primijenite onog dana kada je i predviđena prvotnim rasporedom, kao da niste zaboravili dozu.

## **Ako prestanete primjenjivati lijek Amsparity**

Odluku o prekidu primjene lijeka Amsparity potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Vaši simptomi se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava je su blage do umjerene težine. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti tijekom još najmanje 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Amsparity.

**Hitno potražite medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- znakove i simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašljanje,
- simptome problema sa živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su otekline ili otvorena rana koja ne zacjeljuje,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani znakovi i simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, opaženih pri primjeni adalimumaba:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- abdominalna bol (bol u truhu),
- mučnina i povraćanje,
- osip,
- bol u mišićima ili zglobovima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,

- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptomi kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrica (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvlju),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u probavnom sustavu,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrežima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,
- poremećaj cijeljenja.

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke (neuobičajene) infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja otpornosti na bolest,
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (vrsta raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se naziva sarkoidoza),

- vaskulitis (upala krvnih žila),
- tremor (nevoljno drhtanje),
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, začepljenje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralni izljev (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- edem lica (oticanje lica),
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao što je upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija infekcije hepatitisom B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (reakcija koja može ugroziti život sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- edem lica (oticanje lica) povezan s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lichenoidna kožna reakcija (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

#### **Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi, često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),

- Kaposijev sarkom, rijetki karcinom povezan s humanim virusom herpesa broj 8. Kaposijev sarkom se najčešće pojavljuje u obliku ljubičastih lezija na koži.
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita (krvnih pločica),
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotilijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Amsparity**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/blisteru/kutiji iza oznake „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena štrcaljka otopine lijeka Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 30 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, štrcaljku **morate iskoristiti u roku od 30 dana ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste štrcaljku prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Amsparity sadrži**

Djelatna tvar je adalimumab.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

### **Kako napunjena štrcaljka lijeka Amsparity izgleda i sadržaj pakiranja**

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki dolazi kao sterilna otopina s 40 mg adalimumaba otopljenog u 0,8 ml otopine.

Napunjena štrcaljka lijeka Amsparity je staklena štrcaljka koja sadrži bistru, bezbojnu do blago svijetlosmeđu otopinu adalimumaba. Jedno pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki za uporabu od strane bolesnika s 2 (1 rezervni), 2, 4 odnosno 6 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Amsparity može biti dostupan u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgija

### **Proizvođač**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Italia**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

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



## UPUTE ZA UPORABU

Amsparity (adalimumab)

40 mg

napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom, za supkutanu injekciju

Sačuvajte ovu uputu. U ovim uputama objašnjena je priprema i primjena injekcije korak po korak.

Čuvajte Vašu Amsparity napunjenu štrcaljku u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C.

Čuvajte Amsparity napunjenu štrcaljku u originalnoj kutiji sve do korištenja radi zaštite od izravnog izlaganja sunčevoj svjetlosti.

Ako je potrebno, primjerice ako putujete, napunjena štrcaljka lijeka Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C tijekom razdoblja od najviše 30 dana.

Čuvajte Amsparity, pribor za injekciju i sve druge lijekove izvan dohvata djece.

Amsparity za injekciju dolazi u obliku napunjene štrcaljke za jednokratnu primjenu koja sadrži pojedinačnu dozu lijeka.

**Ne pokušavajte** sami sebi ubrizgavati lijek Amsparity dok niste pročitali i razumjeli Upute za uporabu. Ako Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik procijeni da Vi ili Vaš njegovatelj možete davati Vaše injekcije lijeka Amsparity sami kod kuće, trebate dobiti poduku o ispravnom pripremanju i ubrizgavanju lijeka Amsparity.

Važno je i da se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste bili sigurni da ste razumjeli upute za doziranje lijeka Amsparity. Možete unaprijed u kalendaru zabilježiti vrijeme dan u koji trebate ubrizgati lijek Amsparity u Vašem kalendaru, kako biste imali podsjetnik. Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku ako Vi ili Vaš njegovatelj imate kakvih pitanja o ispravnom ubrizgavanju lijeka Amsparity.

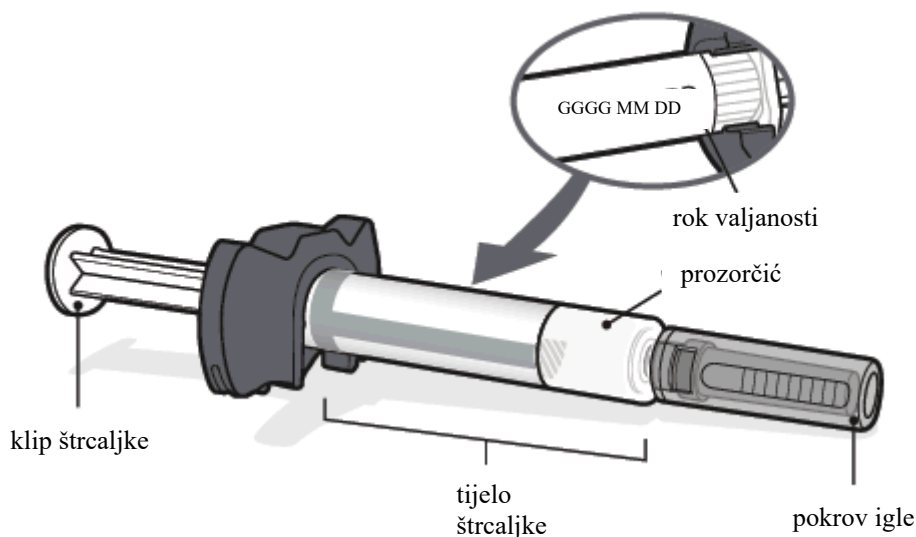
Nakon primjerene poduke Amsparity za injekciju bolesnik može primijeniti sam sebi ili ga može primijeniti njegov njegovatelj.

### 1. Pribor koji će Vam biti potreban

- Sljedeći pribor će Vam biti potreban za svaku injekciju lijeka Amsparity. Nađite čistu, ravnu površinu na koju ćete položiti pribor.

- 1 napunjena štrcaljka Amsparity u podlošku, u kutiji
- 1 jastučić natopljen alkoholom, u kutiji
- 1 komadić vate ili jastučić gaze (nije uključen u Vašu kutiju lijeka Amsparity)
- prikladan spremnik za oštre predmete (nije uključen u Vašu kutiju lijeka Amsparity).

**Važno:** Ako imate bilo kakvih pitanja o Vašoj napunjenoj štrcaljki ili lijeku Amsparity, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

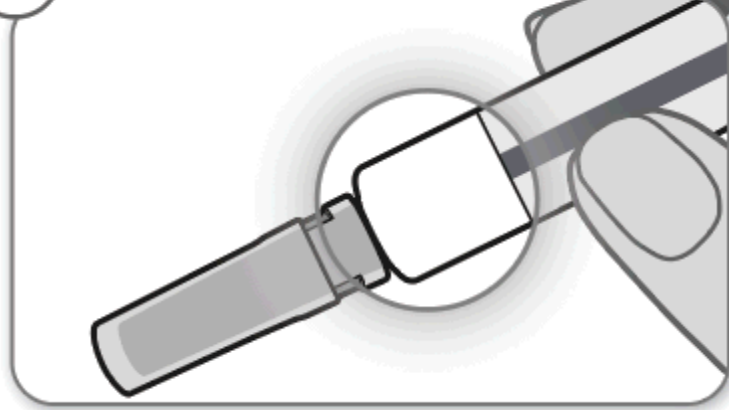


## 2. Priprema

- Izvadite kutiju lijeka Amsparity iz hladnjaka.
- Otvorite kutiju i izvadite podložak u kojoj se nalazi Vaša napunjena štrcaljka.
- Pregledajte Vašu kutiju i podložak; **nemojte** ih koristiti:
  - ako je istekao rok valjanosti,
  - ako je otopina bila zamrzavana ili odmrzavana,
  - ako je napunjena štrcaljka pala, čak i ako na njoj nema vidljivih oštećenja,
  - ako je napunjena štrcaljka bila izvan hladnjaka više od 30 dana,
  - ako štrcaljka izgleda oštećeno,
  - ako su na novoj kutiji potrgane naljepnice s evidencijom otvaranja.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vašu napunjenu štrcaljku, bacite tu napunjenu štrcaljku na isti način kao i iskorištenu štrcaljku. Za ubrizgavanje Vaše injekcije trebat će Vam nova napunjena štrcaljka.
- Operite ruke sa sapunom i vodom te ih u potpunosti osušite.  
Ako imate ikakvih pitanja o Vašem lijeku, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

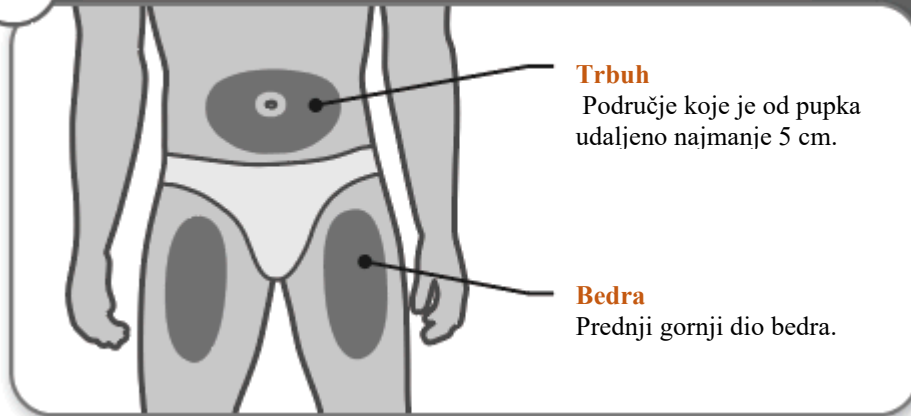


- Odlijepite papirni pokrov s podloška.
- Izvadite jednu napunjenu štrcaljku iz posude i vratite originalnu kutiju s neiskorištenim napunjenim štrcaljkama natrag u hladnjak.
- **Nemojte** koristiti štrcaljku ako izgleda oštećeno.
- Vaša napunjena štrcaljka može se upotrijebiti odmah nakon što se izvadi iz hladnjaka.
- Možda ćete primijetiti da primjena Vaše napunjene štrcaljke nakon što je postigla sobnu temperaturu smanjuje osjećaj peckanja ili nelagode. Ostavite Vašu napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi, podalje od izravne sunčeve svjetlosti, 15 do 30 minuta prije ubrizgavanja.
- **Nemojte** uklanjati pokrov igle s Vaše napunjene štrcaljke dok niste spremni za ubrizgavanje.  
**Napunjenu štrcaljku uvijek držite za tijelo kako biste izbjegli oštećenja.**

**4****Pregledajte Vaš lijek**

- Pažljivo pregledajte Vaš lijek kroz prozorčić.
- Nježno nagnite Vašu napunjenu štrcaljku natrag i naprijed kako biste pregledali lijek.
- **Ne smijete** tresti Vašu napunjenu štrcaljku. Protresanje može oštetiti Vaš lijek.
- Provjerite je li lijek u napunjenoj štrcaljki bistar i bezbojan do blago svijetlosmeđe boje te da ne sadrži pahuljice ili čestice. Normalno je vidjeti jedan ili više mjehurića zraka kroz prozorčić. **Ne pokušavajte** ukloniti mjehuriće zraka.

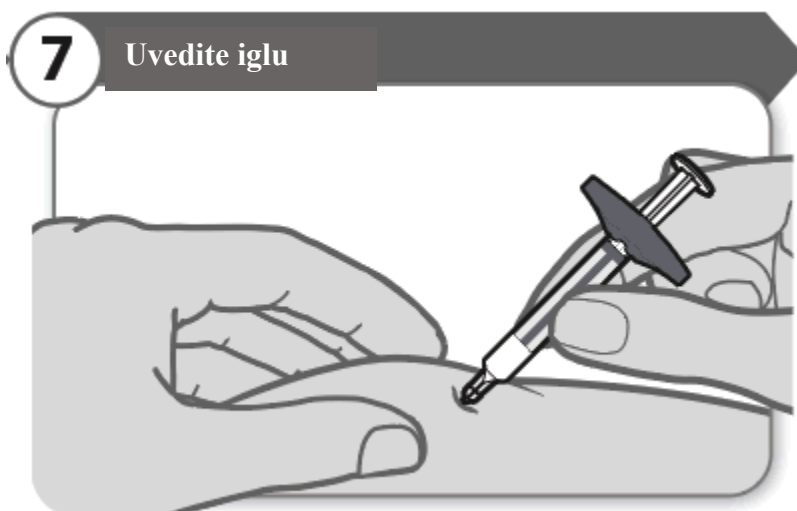
Ako imate ikakvih pitanja o Vašem lijeku, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

**5****Odaberite i pripremite mjesto za ubrizgavanje**

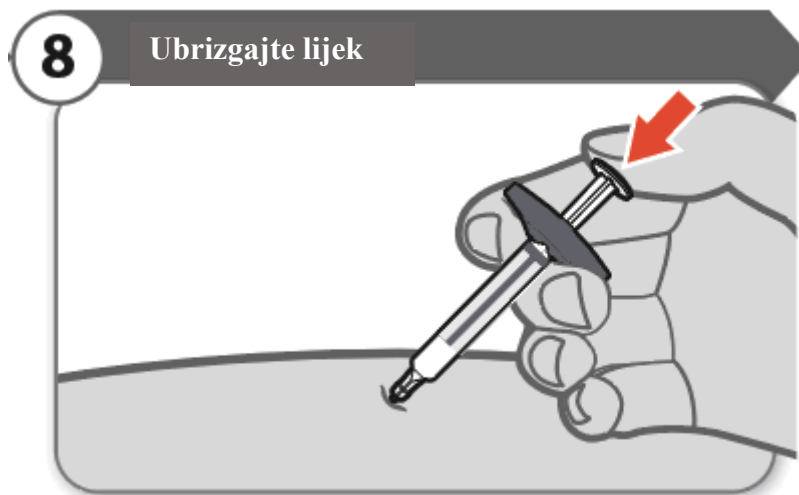
- Za ubrizgavanje injekcije svaki put odaberite drugo mjesto.
- **Nemojte** ubrizgavati lijek u područja tijela na kojima su kosti blizu površine kože ili u područja na Vašoj koži na kojima su modrice, odnosno koja su crvena, bolna (osjetljiva na dodir) ili tvrda. Izbjegavajte ubrizgavanje u područja s ožiljcima ili strijama.
  - Ako imate psorijazu, nemojte ubrizgavati lijek izravno na područje s bilo kakvim odignutim, zadebljanim, crvenim ili ljuskavim dijelom kože ili lezijama na Vašoj koži.
- **Nemojte** ubrizgavati preko odjeće.
- Mjesto ubrizgavanja prebrišite jastučićem natopljenim alkoholom.
- Ostavite mjesto ubrizgavanja da se osuši.



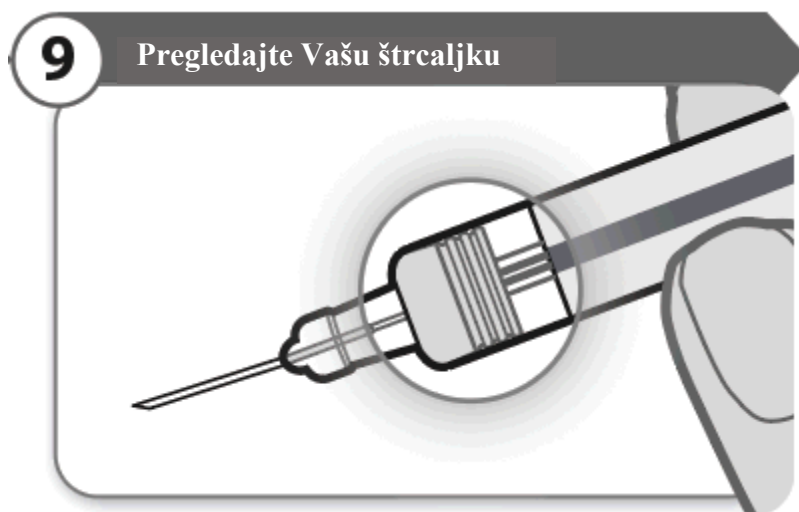
- Držite napunjenu štrcaljku za njezino tijelo. Kada ste spremni za ubrizgavanje, pažljivo skinite pokrov igle povlačenjem ravno prema gore i od svog tijela.
  - Kada skinete pokrov s igle, normalno je da se na vrhu igle pojavi nekoliko kapljica lijeka.
  - Bacite pokrov igle u spremnik za oštre predmete.
- Napomena:** Trebate oprezno rukovati Vašom napunjenom štrcaljkom kako biste izbjegli nehotičnu ozljedu ubodom igle.



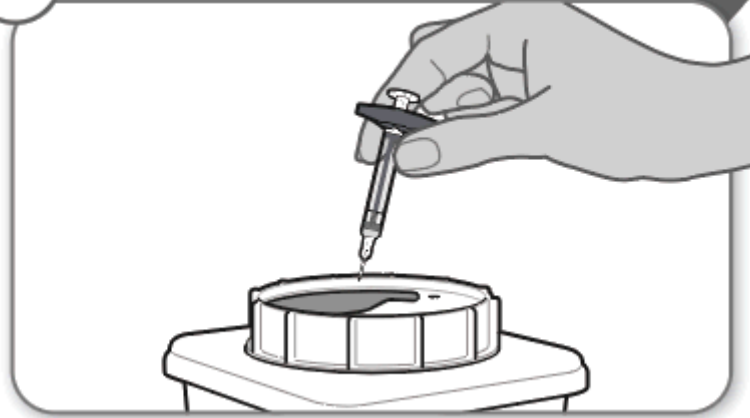
- Nježno stisnite nabor kože na očišćenom mjestu ubrizgavanja.
  - Uvedite iglu cijelom dužinom u kožu pod kutom od 45 stupnjeva kako je prikazano.
  - Nakon što ste uveli iglu, možete osloboditi stisnuti nabor kože.
- Važno: Ne smijete** ponovno ubosti iglu pod Vašu kožu. Bit će Vam potrebna nova napunjena štrcaljka ako je igla već bila ubodena u kožu, a Vi se predomislite oko mjesta ubrizgavanja.



- Polaganim i nepromjenjivim pritiskom potiskujte klip štrcaljke prema dolje do kraja, odnosno dok potpuno ne ispraznite tijelo štrcaljke. Obično je za primjenu doze potrebno od 2 do 5 sekundi.  
**Napomena:** Preporučuje se da Vašu napunjenu štrcaljku držite u koži dodatnih 5 sekundi nakon što je klip potisnut do kraja.
- Izvadite iglu iz kože pod istim kutom pod kojim ste je i uveli.



- Provjerite je li lijek potpuno ispražnjen iz Vaše napunjene štrcaljke.
- **Nikada nemojte ponovno uvoditi iglu.**
- **Nikada nemojte vraćati pokrov na iglu.**  
**Napomena:** Ako sivi čep nije u poziciji koja je prikazana, moguće je da niste ubrizgali čitav sadržaj otopine lijeka. Odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

**10****Zbrinite upotrijebljenu štrcaljku**

- Odmah zbrinite štrcaljku prema uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika te sukladno nacionalnim propisima o sigurnom zbrinjavanju medicinskog otpada.

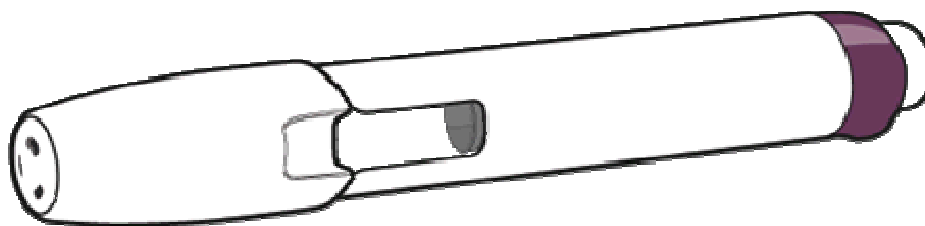
**11****Nakon ubrizgavanja**

- Pažljivo pregledajte mjesto ubrizgavanja. Ako na njemu ima krvi, čistim komadićem vate ili jastučićem gaze lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja na nekoliko sekundi.
  - **Ne trljajte** mjesto ubrizgavanja.
- Napomena:** Neiskorištene štrcaljke čuvajte u hladnjaku u originalnom pakiranju.

Pogledajte sljedeću stranicu za  
Uputu o lijeku: Informacije za bolesnika

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab



▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitate cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Amsparity. Karticu s podsjetnikom za bolesnika čuvajte kod sebe.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Amsparity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Amsparity
3. Kako primjenjivati lijek Amsparity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Amsparity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Amsparity i za što se koristi

Amsparity sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Amsparity je namijenjen liječenju sljedećih upalnih bolesti:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom u djece,
- ankilozantnog spondilitisa,
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa,
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar u lijeku Amsparity, adalimumab, monoklonsko je protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je drugi protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNF $\alpha$ ), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezujući se za TNF $\alpha$  Amsparity blokira njegovo djelovanje i smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

### Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Amsparity je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Ako bolujete od umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako navedeni lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Amsparity.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, lijek Amsparity se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Amsparity može usporiti oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću te poboljšati fizičku funkciju.

Amsparity se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Amsparity se može davati samostalno.

### Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis upalna je bolest zglobova koja se obično prvi put javlja u djetinjstvu.

Amsparity je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bolesnicima će za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa biti propisan lijek Amsparity.

### Artritis povezan s entezitisom u djece

Artritis povezan s entezitisom u djece upalna je bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Amsparity je namijenjen liječenju artritisa povezanog s entezitisom u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, bolesnicima će za liječenje njihovog artritisa povezanog s entezitisom biti propisan lijek Amsparity.

### Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a upalne su bolesti kralježnice.

Amsparity se primjenjuje u odraslih u svrhu liječenja navedenih bolesti. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti bit će Vam propisan lijek Amsparity.



### Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upala zglobova povezana sa psorijazom.

Amsparity je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Pokazalo se da Amsparity usporava oštećenja hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovana bolešću i da poboljšava fizičku funkciju.

### Plak psorijaza u odraslih i djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnastim ljuskicama. Plak psorijaza može zahvatiti i nokte, uzrokujući njihovo mrvljenje, zadebljanje i odizanje od ležišta nokta, što može biti bolno. Smatra se da psorijazu uzrokuje problem s imunološkim sustavom tijela, zbog kojega se povećava proizvodnja kožnih stanica.

Amsparity je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Amsparity se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih lijekovi koji se nanose na kožu i liječenje UV svjetlom nisu djelovali jako dobro ili nisu prikladni.

### Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*) u odraslih i adolescenata

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je dugotrajna i često bolna upalna bolest kože. Simptomi mogu uključivati nodule (kvržice) koji su bolni na dodir i apscese (čireve) iz kojih može istjecati gnoj. Najčešće zahvaća specifične dijelove kože, poput područja ispod dojki i pazuha te područja na unutarnjem dijelu bedara, preponama i stražnjici. Na zahvaćenim mjestima mogu nastati i ožiljci.

Amsparity se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Amsparity može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako navedeni lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, primit ćete lijek Amsparity.

### Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Amsparity je namijenjen liječenju Crohnove bolesti u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina.

Ako bolujete od Crohnove bolesti, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Amsparity.

### Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Amsparity je namijenjen liječenju umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i djece u dobi od 6 do 17 godina. Ukoliko bolujete od ulceroznog kolitisa, možda ćete prvo dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti bit će Vam propisan lijek Amsparity.

### Nezarazni uveitis u odraslih i djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u vidnom polju (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Amsparity djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Amsparity se koristi za liječenje

- odraslih osoba s nezaznim uveitisom kod kojega upala zahvaća stražnji dio oka
- djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti bit će Vam propisan lijek Amsparity.

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Amsparity**

### **Nemojte primjenjivati lijek Amsparity**

- ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako bolujete od teške infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu, sepsu (trovanje krvi) ili oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).
- ako bolujete od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Amsparity.

Važno je da Vi i Vaš liječnik evidentirate naziv i broj serije Vašeg lijeka.

#### Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja ili zviždanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Amsparity i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

#### Infekcije

- Ako bolujete od infekcije, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Amsparity. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dokimate liječenje lijekom Amsparity, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako imate tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama te druge oportunističke infekcije (infekcije neuobičajenim zaraznim organizmima) i sepsu (trovanje krvi). U rijetkim slučajevima, te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Vaš liječnik će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

#### Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih adalimumabom prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem lijekom Amsparity, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje Vaše povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka

pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj Kartici s podsjetnikom za bolesnika.

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako ste ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako ste primili preventivnu terapiju za tuberkulozu.
- Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, smjesta se obratite svom liječniku.

#### Putovanje/infekcija koja se ponavlja

- Obavijestite svog liječnika ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Recite svom liječniku ako ste ranije imali infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.
- Trebate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom Vašeg liječenja lijekom Amsparity. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora ili problemi sa zubima.

#### Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivnu infekciju HBV-om ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik treba provjeriti imate li HBV. Adalimumab može uzrokovati ponovno aktiviranje infekcije HBV-om u nositelja tog virusa. U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija infekcije HBV-om može biti opasna po život.

#### Osobe starije od 65 godina

- Ako ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji infekcijama za vrijeme primjene lijeka Amsparity. Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja lijekom Amsparity. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora ili problemi sa zubima.

#### Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate imati kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da uzimate lijek Amsparity. Vaš liječnik će možda preporučiti privremeni prekid primjene lijeka Amsparity.

#### Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća zaštitni sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smijete li uzimati ili nastaviti primati lijek Amsparity donijet će Vaš liječnik. Odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu Vašeg tijela.

## Cijepljenje

- Određena cjepiva sadrže žive, ali oslabljene oblike bakterija ili virusa koji su uzročnici bolesti i koji mogu uzrokovati infekcije te se stoga ne smiju primijeniti tijekom liječenja lijekom Amsparity. Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo koje cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Amsparity. Ako ste lijek Amsparity uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti izloženo povećanom rizikom od dobivanja infekcije i do pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu u trudnoći. Važno je da liječnike svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Amsparity kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

## Zatajenje srca

- Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Ako bolujete od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Amsparity, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svom liječniku.

## Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, jako lako dobivate modrice ili jako lako krvarite ili izgledate izrazito blijedo, odmah nazovite liječnika. Vaš liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje.

## Rak

- Vrlo se rijetko javljaju određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih adalimumabom ili drugim TNF $\alpha$  blokatorima. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od limfoma i leukemije (vrste raka koje zahvaćaju krvne stanice i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili druge vrste raka može se povećati ako primjenjujete lijek Amsparity. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali adalimumab uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također liječeni azatioprinom ili merkaptopurinom. Obavijestite svog liječnika ako istodobno uz lijek Amsparity uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju adalimumab zabilježene i neke vrste nemelanomskih tumora kože. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako postojeće mrlje ili oštećenja promijene izgled, obavijestite o tome svog liječnika.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF $\alpha$  blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako bolujete od KOPB-a ili ste težak pušač, provjerite kod liječnika je li liječenje TNF $\alpha$  blokatorom primjereno za Vas.

## Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Amsparity može dovesti do pojave sindroma sličnog lupusu. Obratite se liječniku ako primijetite simptome kao što su dugotrajan osip nepoznatog uzroka, vrućica, bol u zglobovima ili umor.

## **Drugi lijekovi i Amsparity**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Amsparity se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sa sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Amsparity se ne smije primjenjivati s drugim lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija adalimumaba i drugih antagonista TNF-a s anakinrom ili abataceptom se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od razvoja infekcija, uključujući ozbiljne infekcije, i drugih potencijalnih interakcija između lijekova. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

### **Trudnoća i dojenje**

Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te je trebate nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Amsparity.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.

Amsparity se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to neophodno.

U ispitivanju provedenom u trudnica nije utvrđen povećan rizik od urođenih mana kada su majke primale adalimumab tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale adalimumab.

Amsparity se može primjenjivati tijekom dojenja.

Ako primete lijek Amsparity tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti izloženo povećanom riziku od dobivanja infekcije. Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnike svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Amsparity. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Amsparity može imati manji utjecaj na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i biciklom ili rada sa strojevima. Nakon uzimanja lijeka Amsparity može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

### **Amsparity sadrži natrij**

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

## **3. Kako primjenjivati lijek Amsparity**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Ako Vam je potrebna neka druga doza, liječnik Vam može propisati drugu jačinu lijeka Amsparity.

Amsparity se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena).

### **Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a**

Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza AS-a te u bolesnika sa psorijatičnim artritisom iznosi 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Amsparity. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Amsparity se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Amsparity, Vaš liječnik može odlučiti davati Vam 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca, adolescenti i odrasli s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritiskom

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca, adolescenti i odrasli s artritiskom povezanom s entezitiskom

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Odrasli sa psorijazom

Uobičajena doza za odrasle bolesnike sa psorijazom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon početne doze. Lijek Amsparity morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao liječnik. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

#### Djeca i adolescenti s plak psorijazom

*Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg*

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 20 mg, a zatim 20 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.

*Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 40 mg, a zatim 40 mg nakon tjedan dana. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

#### Odrasli s gnojnim hidradenitiskom (*Hidradenitis suppurativa*)

Uobičajen režim doziranja za gnojni hidradenitis je početna doza od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan, tijekom dva uzastopna dana), nakon koje se dva tjedna kasnije primjenjuje doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon sljedeća dva tjedna liječenje se nastavlja doziranjem od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan, kako je propisao Vaš liječnik. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

### Adolescenti s gnojnim hidradenitisom u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više

Preporučeno doziranje lijeka Amsparity je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirate antiseptičkom tekućinom.

### Odrasli s Crohnovom bolešću

Uobičajena početna doza za Crohnovu bolest je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

### Djeca i adolescenti s Crohnovom bolešću

#### *Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg*

Uobičajena početna doza je 40 mg, nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

#### *Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više*

Uobičajena početna doza je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vam može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

### Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity za odrasle bolesnike s ulceroznim kolitisom je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon čega poslije dva tjedna slijedi doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza ne djeluje dovoljno dobro, Vaš liječnik može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

### Djeca i adolescenti s ulceroznim kolitisom

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg*

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity je 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), a zatim 40 mg (u obliku jedne injekcije od 40 mg) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršu 18 godina dok primaju 40 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

*Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više*

Uobičajena početna doza lijeka Amsparity je 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), a zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.

Bolesnici koji navršu 18 godina dok primaju 80 mg svaki drugi tjedan trebali bi nastaviti primati svoju propisanu dozu.

### Odrasli s nezaraznim uveitisom

Uobičajena doza za odrasle s nezaraznim uveitisom je početna doza od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite ubrizgavati lijek Amsparity onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Amsparity mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Amsparity se može primjenjivati i sam.

### Djeca i adolescenti s kroničnim nezaraznim uveitisom u dobi od 2 i više godina

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg*

Uobičajena doza lijeka Amsparity je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik će Vam možda propisati i početnu dozu od 40 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

*Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više*

Uobičajena doza lijeka Amsparity je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik će Vam možda propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

### **Način i put primjene**

Amsparity se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).



**Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Amsparity nalaze se na kraju ove upute o lijeku pod „Upute za uporabu“.**

### **Ako primijenite više lijeka Amsparity nego što ste trebali**

Ako slučajno primijenite lijek Amsparity češće nego što ste trebali, nazovite svog liječnika ili ljekarnika i objasnite da ste primili veću količinu lijeka nego što je to potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Amsparity**

Ako zaboravite primijeniti injekciju, dozu lijeka Amsparity morate primijeniti čim se sjetite. Nakon toga, sljedeću dozu primijenite onog dana kada je i predviđena prvotnim rasporedom, kao da niste zaboravili dozu.

### **Ako prestanete primjenjivati lijek Amsparity**

Odluku o prekidu primjene lijeka Amsparity potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Vaši simptomi se mogu vratiti nakon prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava je blage do umjerene težine. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti tijekom još najmanje 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Amsparity.

**Hitno potražite medicinsku pomoć** ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije,
- otečeno lice, šake ili stopala,
- otežano disanje i gutanje,
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja, oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće:**

- znakove i simptome infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju, osjećaj slabosti ili umora ili kašljanje,
- simptome problema sa živcima kao što su trnci, utrnulost, dvoslike ili slabost u rukama ili nogama,
- znakove raka kože kao što su oteklina ili otvorena rana koja ne zacjeljuje,
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani znakovi i simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, opaženih pri primjeni adalimumaba:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- reakcije na mjestu ubrizgavanja (uključujući bol, oticanje, crvenilo ili svrbež),
- infekcije dišnog sustava (uključujući prehladu, curenje nosa, infekciju sinusa, upalu pluća),
- glavobolja,
- abdominalna bol (bol u truhu),
- mučnina i povraćanje,

- osip,
- bol u mišićima ili zglobovima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu),
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster),
- infekcije uha,
- infekcije usta (uključujući infekcije zuba i herpes),
- infekcije reproduktivnih organa,
- infekcije mokraćnih putova,
- gljivične infekcije,
- infekcije zglobova,
- benigni tumori,
- rak kože,
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju),
- dehidracija,
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju),
- tjeskoba,
- otežano spavanje,
- poremećaj osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost,
- migrena,
- simptomi kompresije korijena živca (uključujući bolove u donjem dijelu leđa i nozi),
- smetnje vida,
- upala oka,
- upala očnog kapka i oticanje oka,
- vrtoglavica (osjećaj da se prostorija vrti),
- osjećaj brzog kucanja srca,
- visok krvni tlak,
- navale crvenila,
- modrica (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvlju),
- kašalj,
- astma,
- nedostatak zraka,
- krvarenje u probavnom sustavu,
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica),
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca,
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta),
- svrbež,
- osip praćen svrbežom,
- stvaranje modrica,
- upala kože (primjerice ekcem),
- lomljenje noktiju,
- povećano znojenje,
- gubitak kose,
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze,
- grčevi u mišićima,
- krv u mokraći,
- problemi s bubrezima,
- bol u prsnom košu,
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koje uzrokuje oticanje zahvaćenog tkiva),
- vrućica,
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica,

- poremećaj cijeljenja.

#### **Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oportunističke (neuobičajene) infekcije (uključujući tuberkulozu i druge infekcije) do kojih dolazi kod slabljenja otpornosti na bolest,
- infekcije živčanog sustava (uključujući virusni meningitis),
- infekcije oka,
- bakterijske infekcije,
- divertikulitis (upala i infekcija debelog crijeva),
- rak, uključujući rak koji zahvaća limfni sustav (limfom) i melanom (vrsta raka kože),
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće kao stanje koje se naziva sarkoidoza),
- vaskulitis (upala krvnih žila),
- tremor (nevoljno drhtanje),
- neuropatija (oštećenje živaca),
- moždani udar,
- dvoslike,
- gubitak sluha, zujanje,
- osjećaj da srce kuca nepravilno, primjerice, preskakanje otkucaja,
- problemi sa srcem koji mogu uzrokovati nedostatak zraka ili oticanje zglobova,
- srčani udar,
- stvaranje komore u stijenci velike arterije, upala vena i stvaranje ugruška, začepljenje krvnih žila,
- bolest pluća koja uzrokuje nedostatak zraka (uključujući upalu),
- plućna embolija (blokada u plućnoj arteriji),
- pleuralni izljev (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru),
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima,
- otežano gutanje,
- edem lica (oticanje lica),
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci,
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre),
- noćno znojenje,
- ožiljci,
- raspadanje mišića,
- sistemski eritemski lupus (imunološki poremećaj koji uključuje upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava),
- isprekidan san,
- impotencija,
- upale.

#### **Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž),
- teška alergijska reakcija uz šok,
- multipla skleroza,
- poremećaji živaca (kao što je upala očnog živca i Guillain-Barréov sindrom, stanje koje može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela),
- zastoj rada srca,
- plućna fibroza (ožiljci na plućima),
- perforacija crijeva (rupa u stijenci crijeva),
- hepatitis (upala jetre),
- reaktivacija infekcije hepatitisom B,
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom),

- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži),
- Stevens-Johnsonov sindrom (reakcija koja može ugroziti život sa simptomima sličnim gripi i osipom s mjehurićima),
- edem lica (oticanje lica) povezan s alergijskim reakcijama,
- multiformni eritem (upalni kožni osip),
- sindrom sličan lupusu,
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidna kožna reakcija (crvenkasto-ljubičasti kožni osip koji svrbi).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- hepatosplenični T-stanični limfom (rijetki rak krvi, često sa smrtnim ishodom),
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože),
- Kaposijev sarkom, rijetki karcinom povezan s humanim virusom herpesa broj 8. Kaposijev sarkom se najčešće pojavljuje u obliku ljubičastih lezija na koži.
- zatajenje jetre,
- pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (zapaženo kao kožni osip praćen s mišićnom slabošću),
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen).

Neke nuspojave zabilježene uz adalimumab mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama, a uključuju sljedeće:

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niska razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina eritrocita (crvenih krvnih stanica),
- povišena razina lipida u krvi,
- povišena razina jetrenih enzima.

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visoka razina leukocita (bijelih krvnih stanica),
- niska razina trombocita (krvnih pločica),
- povećana razina mokraćne kiseline u krvi,
- razina natrija u krvi izvan normalnih vrijednosti,
- niska razina kalcija u krvi,
- niska razina fosfata u krvi,
- visoke razine šećera u krvi,
- visoka razina laktat dehidrogenaze u krvi,
- pojava autoprotutijela u krvi,
- niska razina kalija u krvi.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre).

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba)

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Amsparity

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

### Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom razdoblja od najviše 30 dana – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, brizgalicu **morate iskoristiti u roku od 30 dana ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste brizgalicu prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Amsparity sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.

Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, dinatrijev edetat dihidrat, L-metionin, polisorbitat 80 i voda za injekcije.

### Kako napunjena brizgalica lijeka Amsparity izgleda i sadržaj pakiranja

Amsparity 40 mg otopina za injekciju u napunjenjnoj brizgalici dolazi kao sterilna otopina s 40 mg adalimumaba otopljenog u 0,8 ml otopine.

Napunjena brizgalica lijeka Amsparity sadrži bistru, bezbojnu do blago svijetlosmeđu otopinu adalimumaba.

Jedno pakiranje sadrži 1, 2, 4 ili 6 napunjenih brizgalica za uporabu od strane bolesnika s 2 (1 rezervni), 2, 4 odnosno 6 jastučića natopljenih alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Amsparity može biti dostupan u obliku bočice, napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles  
Belgija

### **Proizvođač**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
Zaventem 1930  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11  
**Česká Republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 201 100

**Deutschland**  
PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ,  
Клон България  
Тел: +359 2 970 4333

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**  
Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**  
Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

**Κύπρος**  
PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36 1 488 3700

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**  
Pfizer România S.R.L  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**  
Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica  
za svetovanje s področja farmacevtske  
dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská Republika**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421 2 3355 5500

**Ísland**

Icepharma hf.  
Tel: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel. +371 67035775

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

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

**UPUTE ZA UPORABU**  
Amsparity (adalimumab)  
napunjena brizgalica s jednokratnom dozom  
40 mg  
za supkutanu injekciju

**Sačuvajte ovu uputu. U ovim uputama objašnjena je priprema i primjena injekcije korak po korak.**

**Čuvajte Vašu Amsparity brizgalicu u hladnjaku na temperaturi između 2 °C i 8 °C.**

**Čuvajte Amsparity brizgalicu u originalnoj kutiji do korištenja radi zaštite od izravnog izlaganja sunčevoj svjetlosti.**

**Ako je potrebno, primjerice ako putujete, brizgalica lijeka Amsparity može se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C tijekom razdoblja od najviše 30 dana.**

**Čuvajte Amsparity, pribor za injekciju i sve druge lijekove izvan dohvata djece.**

Amsparity za injekciju dolazi u obliku jednokratne brizgalice za jednokratnu primjenu, koja sadrži pojedinačnu dozu lijeka.

**Ne pokušavajte** sami sebi ubrizgavati lijek Amsparity dok niste pročitali i razumjeli Upute za uporabu. Ako Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik procijeni da Vi ili Vaš njegovatelj možete davati injekcije lijeka Amsparity kod kuće, trebate dobiti poduku o ispravnom pripremanju i ubrizgavanju lijeka Amsparity.

Važno je i da se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kako biste bili sigurni da ste razumjeli upute za doziranje lijeka Amsparity. Možete unaprijed zabilježiti vrijeme kada trebate ubrizgati lijek Amsparity u Vašem kalendaru kako biste se na to podsjetili. Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku ako Vi ili Vaš njegovatelj imate kakvih pitanja o ispravnom ubrizgavanju lijeka Amsparity.

Nakon primjerene poduke Amsparity za injekciju bolesnik može primijeniti sam sebi ili ga može primijeniti njegov njegovatelj.

## 1. Pribor koji će Vam biti potreban

- Sljedeći pribor će Vam biti potreban za svaku injekciju lijeka Amsparity. Nađite čistu, ravnu površinu na koju ćete položiti pribor.
  - 1 brizgalica Amsparity, u kutiji
  - 1 jastučić natopljen alkoholom, u kutiji
  - 1 komadić vate ili jastučić gaze (nije uključen u Vašu kutiju lijeka Amsparity)
  - prikladan spremnik za oštre predmete (nije uključen u Vašu kutiju lijeka Amsparity).

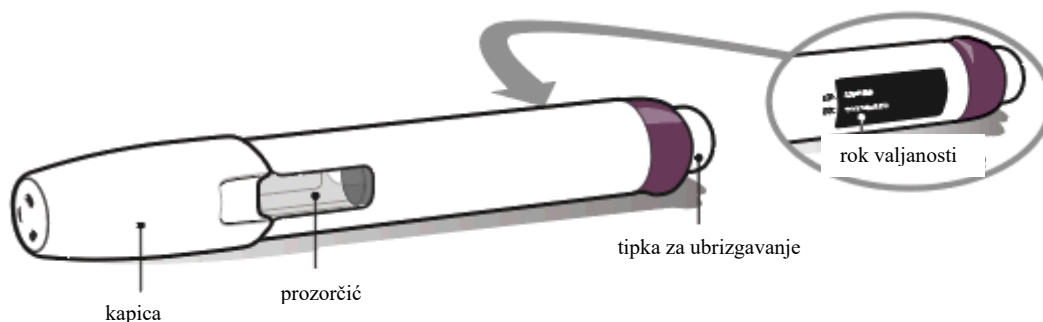
**Važno:** Ako imate kakvih pitanja o Vašoj brizgalici ili lijeku Amsparity, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

## 2. Priprema

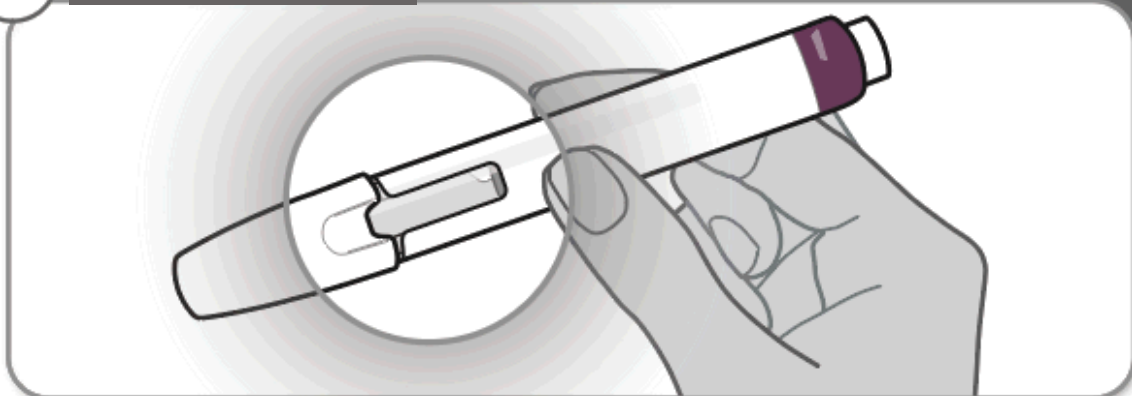
- Izvadite kutiju lijeka Amsparity iz hladnjaka.
- Iz kutije izvadite 1 brizgalicu Amsparity i jastučić natopljen alkoholom. Čuvajte Vašu brizgalicu podalje od izravne sunčeve svjetlosti. Vratite kutiju s neiskorištenim brizgalicama natrag u hladnjak.
- **Nemojte** koristiti Vašu brizgalicu:
  - ako je Vaša brizgalica ili kutija s brizgalicom pala, čak i ako ne izgleda oštećeno,
  - ako je bila zamrzavana ili odmrzavana,
  - ako izgleda oštećeno,
  - ako su na novoj kutiji potrgane naljepnice s evidencijom otvaranja,
  - ako je bila izvan hladnjaka više od 30 dana,
  - ako je istekao rok valjanosti.



- Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vašu brizgalicu, bacite tu brizgalicu na isti način kao i iskorištenu brizgalicu. Trebat će Vam nova brizgalice kako biste primijenili svoju injekciju.
- Vaša brizgalice može se upotrijebiti odmah nakon što se izvadi iz hladnjaka.
- Možda ćete primijetiti da primjena napunjene brizgalice nakon što je postigla sobnu temperaturu smanjuje osjećaj peckanja ili nelagode. Ostavite Vašu brizgalicu na sobnoj temperaturi podalje od izravne sunčeve svjetlosti 15 do 30 minuta prije ubrizgavanja.
- Operite ruke sa sapunom i vodom te ih u potpunosti osušite.
- **Nemojte** uklanjati kapicu dok niste spremni za ubrizgavanje.

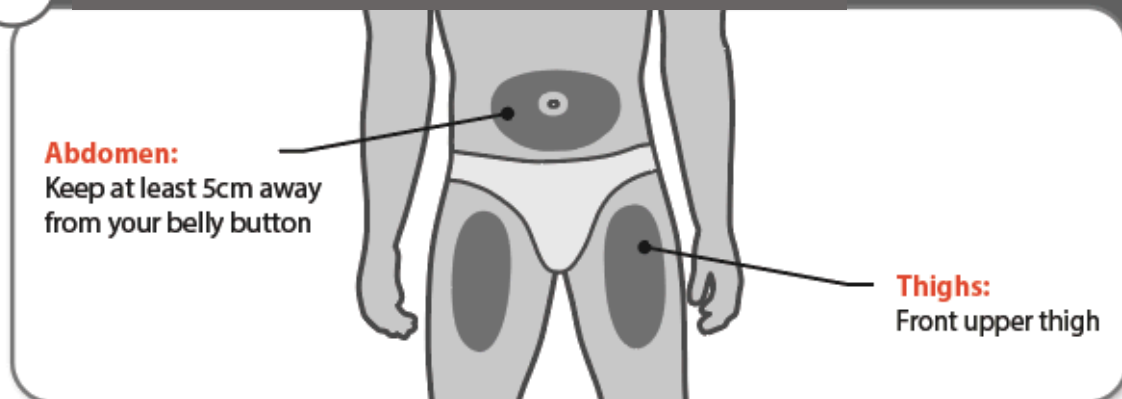


### 3 Pregledajte Vaš lijek

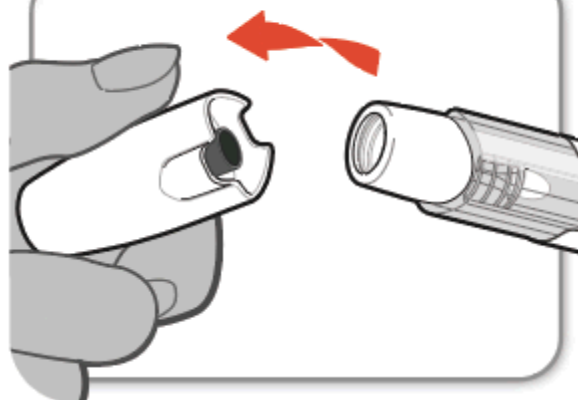


- Pažljivo pregledajte Vaš lijek kroz prozorčić.
- Nježno nagnite Vašu brizgalicu natrag i naprijed kako biste pregledali lijek.
- **Ne smijete** tresti Vašu brizgalicu. Protresanje može oštetiti Vaš lijek.
- Provjerite je li lijek u brizgalici bistar i bezbojan do blago svijetlosmeđe boje te da ne sadrži pahuljice ili čestice. Normalno je vidjeti jedan ili više mjehurića zraka kroz prozorčić. **Ne pokušavajte** ukloniti mjehuriće zraka.

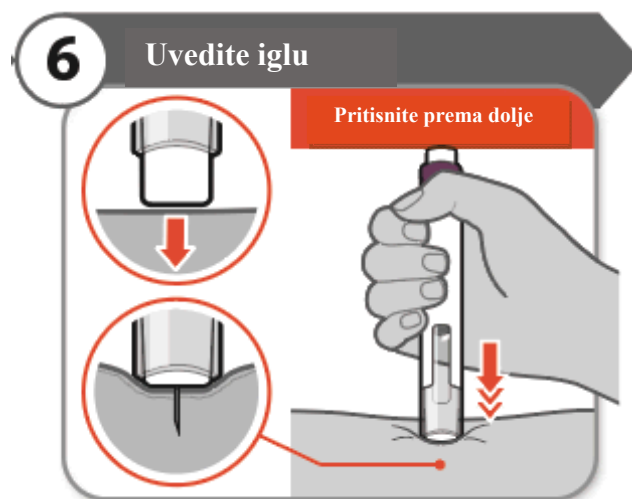
Ako imate ikakvih pitanja o Vašem lijeku, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

**4****Odaberite i pripremite mjesto za ubrizgavanje**

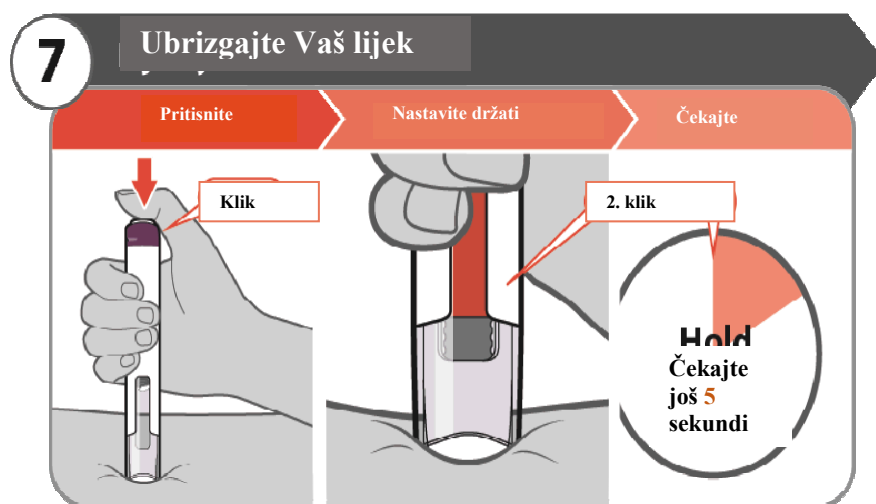
- Za ubrizgavanje injekcije svaki put odaberite drugo mjesto.
- **Nemojte** ubrizgavati lijek na dijelovima tijela na kojima su kosti blizu površine kože ili u područja na Vašoj koži na kojima su modrice, koja su crvena, bolna (osjetljiva) ili tvrda. Izbjegavajte ubrizgavanje u područja s ožiljcima ili strijama.
  - Ako imate psorijazu, nemojte ubrizgavati lijek izravno na područje s bilo kakvim odignutim, zadebljanim, crvenim ili ljuskavim dijelom kože ili lezijama na Vašoj koži.
- **Nemojte** ubrizgavati preko odjeće.
- Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju prebrišite jastučićem natopljenim alkoholom.
- Ostavite mjesto ubrizgavanja da se osuši.

**5****Uklonite kapicu**

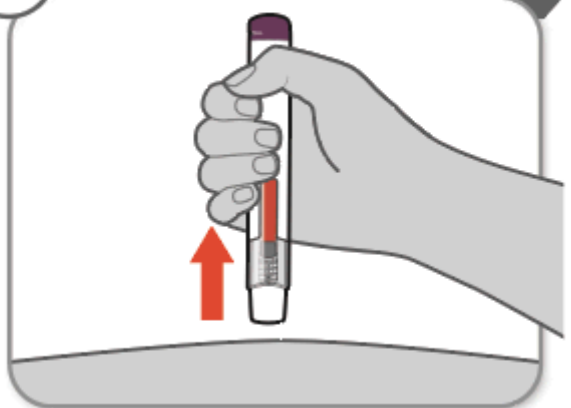
- Zakrenite i uklonite kapicu s brizgalice.
- Bacite kapicu u spremnik za oštre predmete jer je nećete ponovno trebati.
- Kada uklonite kapicu, normalno je da se na vrhu igle pojavi nekoliko kapljica lijeka.  
**Opresz:** Trebate oprezno rukovati Vašom brizgalicom kako biste izbjegli nehoteičnu ozljedu ubodom igle.  
**Napomena:** Nakon uklanjanja kapice, pokrov igle ostaje unutar kapice.,



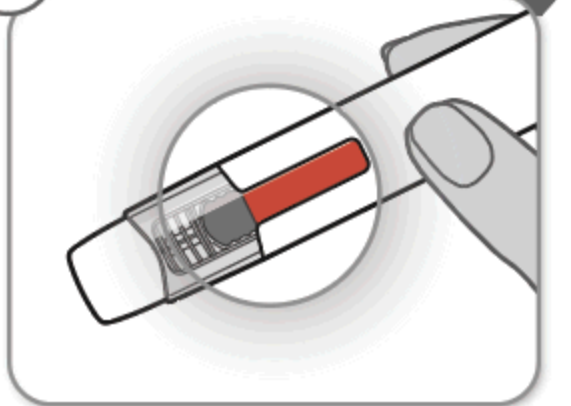
- **Pritisnite** Vašu brizgalicu čvrsto na kožu pod kutom od 90 stupnjeva, kako je prikazano.  
**Napomena:** Kako pritišćete Vašu brizgalicu prema dolje, igla ulazi u kožu. Gumb za ubrizgavanje će se otključati kada brizgalicu dovoljno čvrsto pritisnete prema dolje.
- **Držite brizgalicu pritisnutom na koži sve dok ne dođete do koraka 8.**  
**Napomena:** Ne smijete ponovno ubosti iglu pod Vašu kožu ako se predomislite oko mjesta ubrizgavanja. Bit će Vam potrebna nova brizgalice ako je igla već bila ubodena u kožu.



- **Pritisnite** gumb za ubrizgavanje prema dolje do kraja i začut ćete „klik“. Možete maknuti prst s gumba za ubrizgavanje kad je ubrizgavanje započeto.
- **Nastavite držati** Vašu brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu dok se narančasta traka pomiče preko prozorčića. To obično traje 3 do 10 sekundi, koliko je potrebno za primjenu doze.
- **Čekajte** još najmanje 5 sekundi nakon 2. klika, kako biste omogućili lijeku da se apsorbira.  
**Napomena:** Ako ne možete pritisnuti gumb za ubrizgavanje prema dolje, to znači da brizgalicu niste dovoljno čvrsto pritisnuli prema dolje. Maknite prst s gumba za ubrizgavanje i pritisnite Vašu brizgalicu čvršće na kožu. Nakon toga pokušajte ponovno pritisnuti gumb. Ako i dalje niste uspjeli pritisnuti gumb, možete rastegnuti ili uštipnuti kožu i na taj način učvrstiti mjesto ubrizgavanja, što će olakšati pritiskivanje gumba za ubrizgavanje.

**8****Uklonite Vašu brizgalicu**

- **Nemojte uklanjati Vašu brizgalicu s kože dok niste pričekali najmanje 5 sekundi nakon 2. klika.**
- Uklonite Vašu brizgalicu s kože.  
**Napomena:** Nakon što uklonite Vašu brizgalicu s kože, igla će se automatski pokriti.
- Ako nakon injekcije na koži primijetite više od male kapljice lijeka, sljedeći put prilikom ubrizgavanja pričekajte malo duže prije nego uklonite brizgalicu s kože.

**9****Provjerite prozorčić**

- U prozorčiću biste trebali vidjeti narančastu traku.
- Ako prozorčić nije postao narančast ili ako Vam se čini da se lijek još uvijek ubrizgava, to znači da niste primili punu dozu. Odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- **Nemojte ubrizgavati još jednu dozu.**

## 10 Zbrinite upotrijebljenu brizgalicu



- Odmah bacite brizgalicu prema uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika te sukladno nacionalnim propisima o sigurnom zbrinjavanju medicinskog otpada.

## 11 Nakon ubrizgavanja



- Pažljivo pregledajte mjesto ubrizgavanja. Ako na njemu ima krvi, čistim komadićem vate ili jastučićem gaze lagano pritisnite mjesto ubrizgavanja na nekoliko sekundi.
- **Ne trljajte** mjesto ubrizgavanja.  
**Napomena:** Neiskorištene brizgalice čuvajte u hladnjaku u originalnom pakiranju.

Pogledajte sljedeću stranicu za  
Uputu o lijeku: Informacije za bolesnika