

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Imraldi 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, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Lijek sadrži 20,0 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)
Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo smeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Imraldi 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.

Imraldi 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

Imraldi 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. Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi 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

Imraldi 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) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

Imraldi 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 mjerene radiološki u bolesnika s poliarтикуlarnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te da popravlja funkciju zglobova.

Psorijaza

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

Plak psorijaza u djece

Imraldi 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*)

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

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

Uveitis u djece

Imraldi 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 Imraldi moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Imraldi indiciran. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Imraldi (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji se liječe lijekom Imraldi trebaju dobiti karticu s podsjetnikom za bolesnika.

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

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

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

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) 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 Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je razmotriti nastavak liječenja takvog 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 Imraldi iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

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

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Imraldi je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, 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 Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučen režim doziranja lijeka Imraldi 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 Imraldi. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom

Imraldi 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, Imraldi se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

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

Crohnova bolest

Preporučena induksijska doza lijeka Imraldi u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću 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 nuspojava veći prilikom indukcije.

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

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

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

Ulcerozni kolitis

Preporučena induksijska doza lijeka Imraldi 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 Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka Imraldi svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

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

Uveitis

Preporučena doza lijeka Imraldi 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 Imraldi je ograničeno. Liječenje lijekom Imraldi 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 Imraldi.

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

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

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

Pedijatrijska populacija

Imraldi je dostupan kao napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica samo u dozi od 40 mg. Stoga se Imraldi napunjene štrcaljke i Imraldi napunjene brizgalice ne mogu primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima su potrebne doze manje od 40 mg. Ako su potrebne drugačije doze moraju se upotrijebiti drugi oblici lijeka koji omogućuju takvo doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u bolesnika u dobi od 2 i više godina

Preporučena doza lijeka Imraldi u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Imraldi se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1
Doza lijeka Imraldi za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

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

Klinički se 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.

Artritis povezan s entezitisom

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

Tablica 2
Doza lijeka Imraldi 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.

Plak psorijaza u djece

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

Tablica 3
Doza lijeka Imraldi 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 Imraldi, 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.

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 ovih bolesnika određeno je na temelju farmakokinetičkih modela i simulacija (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Imraldi je 80 mg u nultom tjednu, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši od prvog tjedna supkutanom injekcijom.

U adolescentnih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na 40 mg lijeka Imraldi svaki drugi tjedan, može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi može se, ako je potrebno, nastaviti s antibiotskom terapijom. Preporučuje se da bolesnik koristi topikalna antiseptička sredstva na lezijama uzrokovanim gnojnim hidradenitisom svakodnevno tijekom liječenja lijekom Imraldi.

Produljenje terapije nakon 12. tjedna u bolesnika u kojih u ovom razdoblju nije došlo do poboljšanja, potrebno je pažljivo razmotriti.

Ako se liječenje mora prekinuti, ponovno uvođenje lijeka Imraldi moguće je prema potrebi.

Koristi i rizike od produljenog liječenja potrebno je povremeno provjeravati (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

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

Crohnova bolest u djece

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

Tablica 4
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

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

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

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

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Ulcerozni kolitis u djece

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

Tablica 5
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	• 80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i • 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)	• 40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)	• 80 mg svaki drugi tjedan

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

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

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

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

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece u indikacijama ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Uveitis u djece

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

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

Tablica 6
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

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

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

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

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

Način primjene

Lijek Imraldi se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Za bolesnike kojima je potrebno primijeniti punu dozu od 40 mg dostupne su napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica od 40 mg.

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 Imraldi 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 Imraldi ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Imraldi (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

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

Ozbiljne infekcije

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

Ostale ozbiljne infekcije primijećene u kliničkim ispitivanjima uključuju pneumoniju, pijelonefritis,

septički artritis i septikemiju. Prijavljene su hospitalizacije ili smrtni ishodi povezani s infekcijama.

Tuberkuloza

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

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

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Imraldi (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 Imraldi mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

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

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

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

Druge oportunističke infekcije

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

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Imraldi. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske terapije antimikoticima 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 Imraldi testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Imraldi mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Imraldi 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, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi 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 promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

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

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

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zabilježeno 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 *in utero* 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) Imraldi mora davati uz oprez. Primjena lijeka Imraldi 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 Imraldi.

Autoimuni procesi

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Imraldi razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNA, terapija lijekom Imraldi ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

Kirurški zahvati

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

Opstrukcija tankog crijeva

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

Starije osobe

Učestalost ozbiljnih infekcija među bolesnicima liječenima adalimumabom 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 iznad dio 'Cijepljenje'.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 20 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki/napunjenoj brizgalici. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) 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 artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijatičnim artritisom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivala kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija 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 neklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze alfa (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imunostne 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 *in utero* 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 adalimumab može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni neklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Imraldi može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Imraldi 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.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka.

Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

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

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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvezdica (*) u stupcu 'Klasifikacija organskih sustava' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 7
Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
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 ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾
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 događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ autoimuni hepatitis ¹⁾
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ ; lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem pireksija ¹⁾
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNA), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine ²⁾
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	otežano cijeljenje

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

** uključujući otvorene produžetke ispitivanja

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

²⁾ Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indicacijama 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. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. 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 artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene 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 aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomski rak kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95 %) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih vrsta raka kože (interval pouzdanosti 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih vrsta raka kože, karcinom

skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95 %) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

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

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

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

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1 % bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

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

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom 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 je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ 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, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 0,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN javilo 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, 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 $\geq 3 \times$ 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 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 $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,1 % (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo 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 kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Imraldi 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 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima 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 umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom (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 umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi ≥ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (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 svaka dva tjedna do 10 godina.

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

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

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 je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 8.

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

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mjeseci	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mjeseci	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mjeseci	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mjeseci	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

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

- Nije primjenjivo

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 svaka dva tjedna 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 odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %), odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

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

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

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je 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 ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ACR 20						
52 tjedna	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104 tjedna	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 tjedna	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104 tjedna	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 tjedna	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104 tjedna	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

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

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($\text{DAS28} < 2,6$) u usporedbi s 20,6 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana terapija 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 kombiniranu terapiju adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7 %) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, 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 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 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 ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95 % interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotreksat

^brazlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95 %

^cna osnovi analize ranga

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

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- vrijednost ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) 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 Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

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

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

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 svaka dva tjedna u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [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 se poboljšanje prvi put uočilo 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 ^a 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 ^b 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

^a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

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

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF 36 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 lijeka adalimumab ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja, provedena u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (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 lijekom adalimumab.

Ispitivanje nr-axSpA I

Ispitivanje nr axSpA I bilo je dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u kojem se tijekom 12 tjedana ispitivalo djelovanje lijeka adalimumab u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 185 bolesnika s aktivnim nr-axSpA a (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti [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 ≥ 1 NSAIL-a ili ga nisu podnosili, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18 %) istodobno bilo liječeno 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 adalimumab supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA a 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 ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS djelomična remisija	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sakroilijakalnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

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

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

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

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

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

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

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

ⁱ N = 84 za placebo i adalimumab

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

***, **, * Statistički značajno kod $p < 0,001$, $p < 0,01$ odnosno $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumab 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

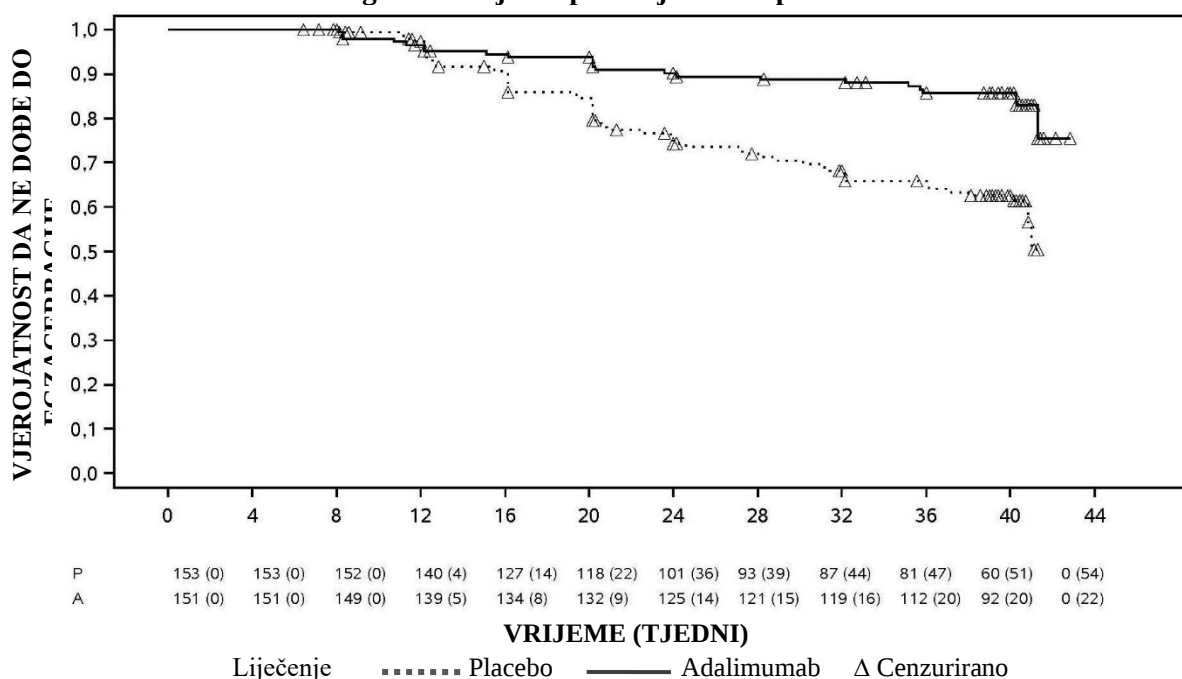
Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF 36. Adalimumab je u 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti pokazao statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, 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 ≥ 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 lijek 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) zatim su bili randomizirani za nastavak liječenja lijekom adalimumab 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 lijekom adalimumab 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 lijekom adalimumab nego kod 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



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 lijekom adalimumab, 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 lijek 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 placebo kontroliranom razdoblju ispitivanja nr-axSpA II

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

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa

^b Početna vrijednost definirala se kao vrijednost na početku razdoblja otvorenog liječenja kada bolesnici imaju aktivnu bolest.

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa

^d 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 lijeka adalimumab s placebo.

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritisom u dva placebo 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 odraslih 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 placebo 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 %***	-	-
ACR 50				
12. tjedan	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. tjedan	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
12. tjedan	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. tjedan	1 %	23 %***	-	-

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

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

- 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 odgovor se održao tijekom do 136

tjedana.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja, u 24. tjednu 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).

84 % ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja ($n=102$) nisu imali 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 kratke zdravstvene ankete 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 ≥ 10 % površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73 % uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor $\geq$ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 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 faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 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

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

^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba

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

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata

^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba

^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je 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 $< \text{PASI } 50$ u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38 % (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

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

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U 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). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 18). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože (≥ 10 % tjelesne površine [60 % bolesnika] te < 10 % i ≥ 5 % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

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

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebom kontrolirano Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Otvoreno Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, adalimumab 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 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 izloženost populacije adalimumabu bila 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. 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)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Smanjenje kožne boli za ≥ 30 %^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba

^a Među svim randomiziranim bolesnicima

^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol

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

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 20).

Tablica 20
Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu nakon preraspodjele liječenja u 12. tjednu, do kada su primali adalimumab svaki tjedan

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg 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 %)

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

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti 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 iznosila je 65,1 %. Dužim razdobljem liječenja adalimumabom u dozi 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nisu utvrđeni novi nalazi koji bi se odnosili na sigurnost primjene.

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

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova 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 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u 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 primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. 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 ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

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 sparene usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

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

^a 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 u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje 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 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa srednje teškim 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 ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg 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 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
52. tjedan	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18 %	30 %*
Klinička remisija	9 %	17 %*
Cijeljenje sluznice	15 %	25 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12 %	24 %**
Održana remisija	4 %	8 %*
Održano cijeljenje sluznice	11 %	19 %*

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

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i ≥ 30 %, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

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

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

^a 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 ≥ 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 zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 tjedana. Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. tjedna do trenutka kada im je omogućen pristup lijeku 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 liječenja	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	CI 95 % za HR ^a	p-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

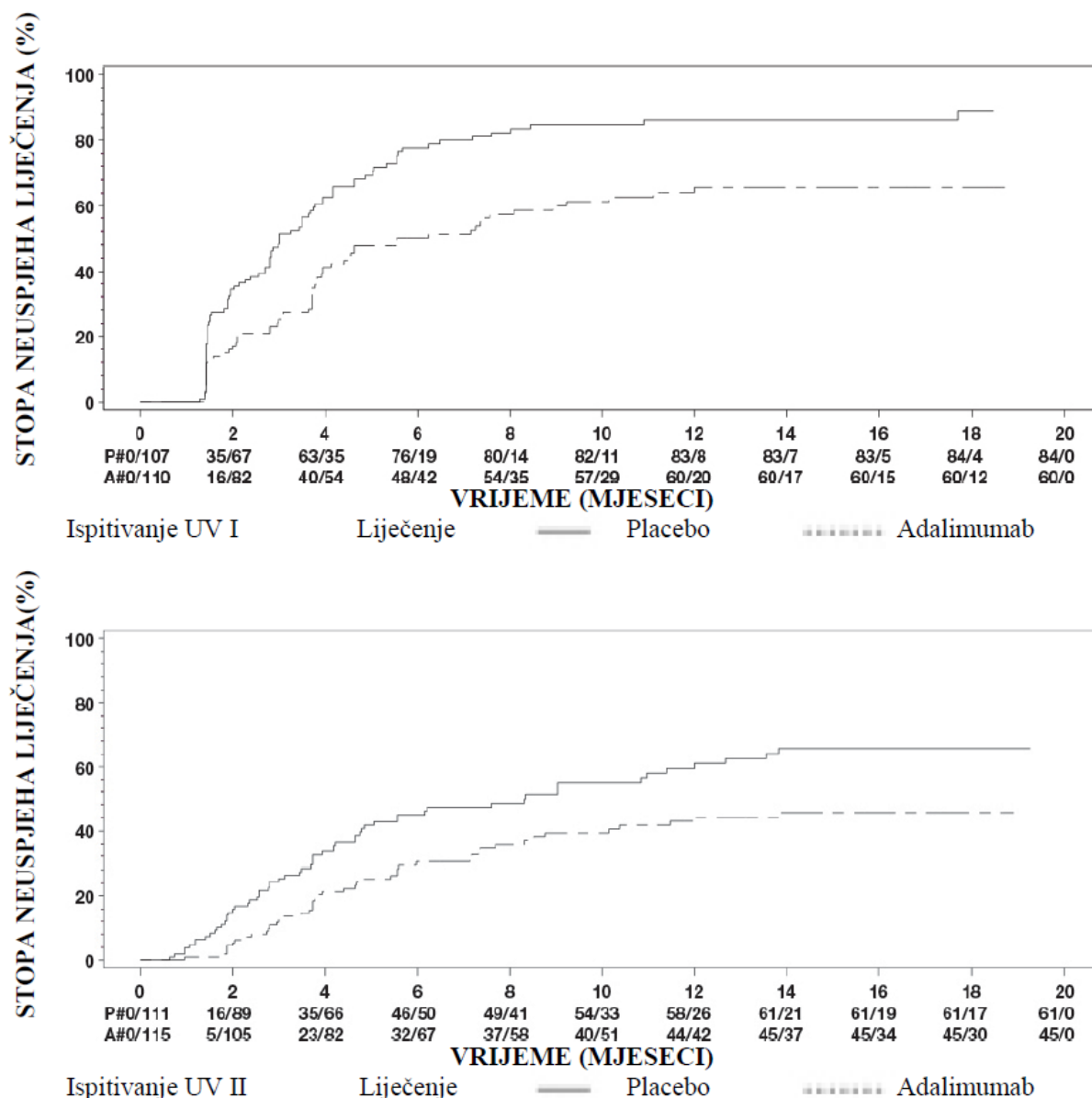
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

^a HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor

^b Dvostrana p-vrijednost iz log rang testa

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

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

Od 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 замуćenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 178 (66,2 %) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6 % očiju. Podaci koji su dobiveni nakon

78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18 % to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8 % zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumaba, 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 adalimumaba 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

Za vrijeme liječenja adalimumabom može doći do stvaranja 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 ocijenjena je u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4-17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona 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) i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumab do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 25.

Tablica 25
Raspored 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/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do egzacerbacije bolesti. Egzacerbacija bolesti definirana je pogoršanjem od ≥ 30 % od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30 % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna, odnosno nakon egzacerbacije 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	
Faza				
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)
Egzacerbacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medijan vremena do egzacerbacije bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

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

^bp = 0,015

^cp = 0,031

Među bolesnicima koji su imali klinički 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 odgovor na terapiju bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela kada su bolesnici primali kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je 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/m² 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 nekolicina je prijavila 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 ACR 50/70/90 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 vremensko razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je 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/m² 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/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. tjedna u broju aktivnih zglobova s artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut 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 u broju aktivnih zglobova s 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 s 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 PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20 % ili zahvaćenost površine tijela od > 10 % s vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 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 ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: bez bolesti/minimalno^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat

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

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

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 . Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

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 28.

Tablica 28
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

Primarni ishod ispitivanja bio 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 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 30.

Tablica 29
Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću
PCDAI klinička remisija i odgovor

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

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

Tablica 30
Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću
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-vrijednost¹
Prekinuti kortikosteroidi	N = 33	N = 38	
26. tjedan	84,8 %	65,8 %	0,066
52. tjedan	69,7 %	60,5 %	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7 %	38,1 %	0,608
52. tjedan	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

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

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

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 induksijskom razdoblju ispitivanja 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog liječenja adalimumabom u induksijskoj 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 induksijskoj 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 induksijsko razdoblje primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u induksijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ 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 induksijske 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

Koprimarne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definirana kao PMS ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. *Full Mayo Score*, FMS) (definirana kao rezultat Mayo ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. tjednu. Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. tjednu za pojedine dvostruko slijepe induksijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 31.

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

	Adalimumab^a maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b, c} maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu induksijsku dozu adalimumaba od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu Napomena 1: obje su induksijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjeru ishoda		

U 52. tjednu klinička remisija prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinički odgovor prema FMS-u (definiran kao smanjenje rezultata Mayo ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice (definirano kao Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u u bolesnika u remisiji u 8. tjednu i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu procijenjeni su za bolesnike koji su primali adalimumab u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 32).

Tablica 32
Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

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

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

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

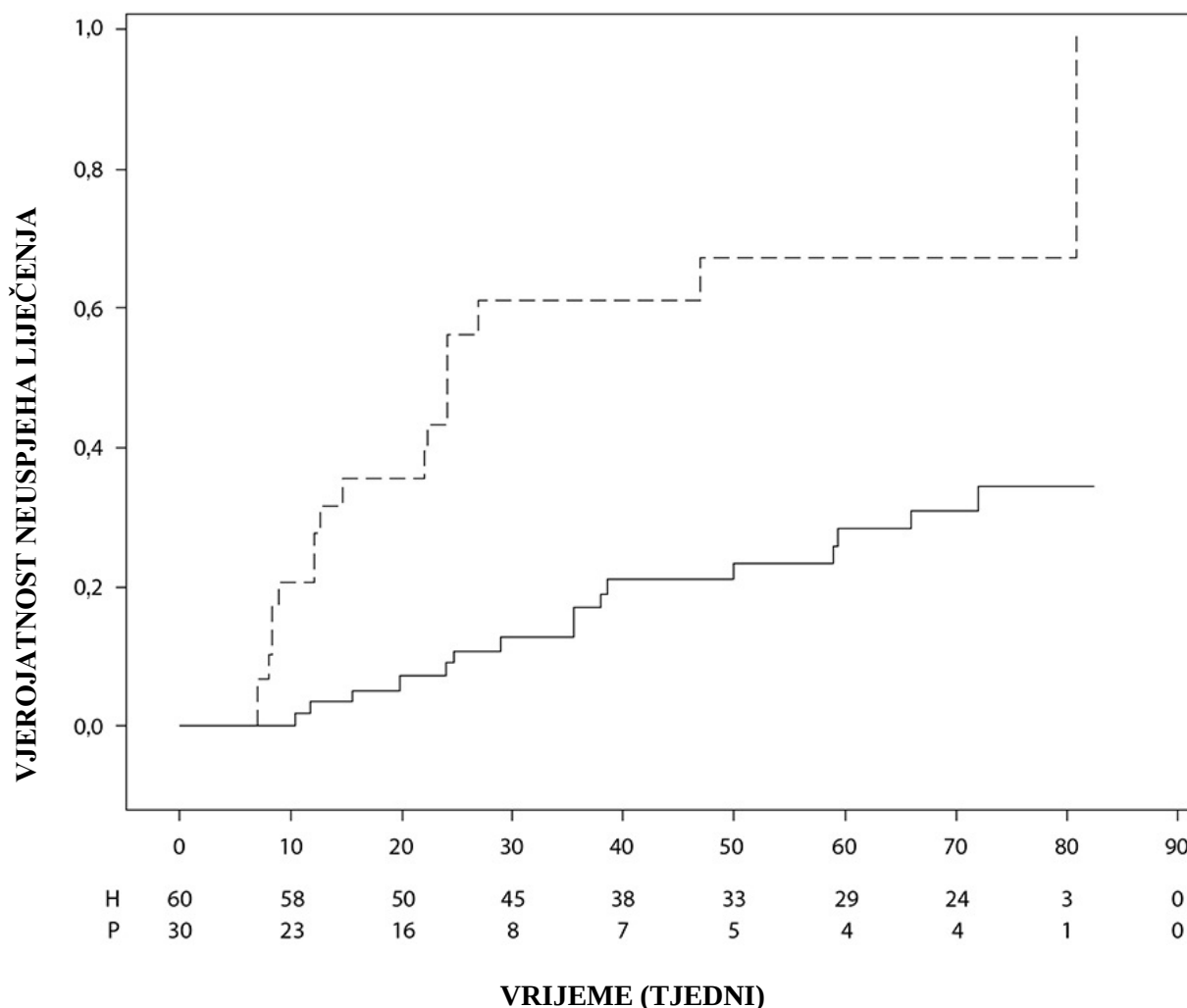
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 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



Liječenje
 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) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritismom iznosile su 31-96 % koncentracija u serumu.

Nakon supkutane primjene adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u odraslih bolesnika s reumatoidnim artritismom srednje vrijednosti najniže koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže bile su približno 5 $\mu\text{g/ml}$ (bez istodobne primjene metotreksata), odnosno 8 do 9 $\mu\text{g/ml}$ (uz metotreksat). Najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže povećavale

su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartrikularnim 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 poliartrikularnim JIA 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/m² 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/m² (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 bila 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 drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 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 ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U odraslih bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tjedno).

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

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

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

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

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih 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, i pedijatrijske bolesnike ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

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

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno',

u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 µg/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

natrijev citrat
citratna kiselina hidrat
histidin
histidinklorid hidrat
sorbitol
polisorbat 20
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

42 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica lijeka Imraldi može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25 °C u trajanju do 28 dana. Štrcaljku ili brizgalicu mora se zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 28 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu (staklo tipa I), s iglom od nehrđajućeg čelika s rigidnim štitnikom za iglu, gumenim klipom (klorobutil), potisnikom klipa, samozaštićujućim tijelom i uporištem za prste, za samoinjiciranje.

Pakiranja s:

- 1 napunjena štrcaljka s 2 alkoholna tupfera
- 2 napunjene štrcaljke, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 4 napunjene štrcaljke, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 6 napunjenih štrcaljki, svaka s 1 alkoholnim tupferom

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,8 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za samoinjiciranje za jednokratnu primjenu koja sadrži napunjenu štrcaljku. Štrcaljka unutar brizgalice načinjena je od stakla tipa I, s iglom od nehrđajućeg čelika s rigidnim štitnikom za iglu i gumenim klipom (klorobutil).

Pakiranja s:

- 1 napunjenom brizgalicom s 2 alkoholna tupfera
- 2 napunjene brizgalice, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 4 napunjene brizgalice, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 6 napunjenih brizgalica, svaka s 1 alkoholnim tupferom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

8. BROJE(VI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/17/1216/001
EU/1/17/1216/002
EU/1/17/1216/003
EU/1/17/1216/004

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/17/1216/005
EU/1/17/1216/006
EU/1/17/1216/007
EU/1/17/1216/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Imraldi 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Lijek sadrži 20,0 mg sorbitola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo smeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Imraldi 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. Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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*)

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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 Imraldi moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Imraldi indiciran. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Imraldi (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji se liječe lijekom Imraldi trebaju dobiti karticu s podsjetnikom za bolesnika.

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

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

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u bolesnika u dobi od 2 i više godina

Preporučena doza lijeka Imraldi u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Imraldi se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1
Doza lijeka Imraldi za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom

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

Klinički se 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.

Artritis povezan s entezitisom

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

Tablica 2
Doza lijeka Imraldi 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.

Plak psorijaza u djece

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

Tablica 3
Doza lijeka Imraldi 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 Imraldi, 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.

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 ovih bolesnika određeno je na temelju farmakokinetičkih modela i simulacija (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Imraldi je 80 mg u nultom tjednu, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši od prvog tjedna supkutanom injekcijom.

U adolescentnih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na 40 mg lijeka Imraldi svaki drugi tjedan,

može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi može se, ako je potrebno, nastaviti s antibiotskom terapijom. Preporučuje se da bolesnik koristi topikalna antiseptička sredstva na lezijama uzrokovanim gnojnim hidradenitisom svakodnevno tijekom liječenja lijekom Imraldi.

Produljenje terapije nakon 12. tjedna u bolesnika u kojih u ovom razdoblju nije došlo do poboljšanja, potrebno je pažljivo razmotriti.

Ako se liječenje mora prekinuti, ponovno uvođenje lijeka Imraldi moguće je prema potrebi.

Koristi i rizike od produljenog liječenja potrebno je povremeno provjeravati (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

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

Crohnova bolest u djece

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

Tablica 4
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

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

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

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

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Ulcerozni kolitis u djece

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

Tablica 5
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	• 80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i • 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)	• 40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)	• 80 mg svaki drugi tjedan

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

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

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

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

Uveitis u djece

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

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

Tablica 6
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

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

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

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

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

Oštećenje bubrega i/ili jetre

Nije ispitivano djelovanje lijeka Imraldi u toj populaciji bolesnika te se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primjene

Lijek Imraldi se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Za bolesnike kojima je potrebno primijeniti punu dozu od 40 mg također su dostupne napunjena brizgalica od 40 mg i napunjena štrcaljka od 40 mg.

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 Imraldi 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 Imraldi ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Imraldi (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

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

Ozbiljne infekcije

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

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

Tuberkuloza

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

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

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Imraldi (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 Imraldi mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

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

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

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

Druge oportunističke infekcije

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

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Imraldi. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske terapije antimikoticima 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 Imraldi testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Imraldi mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Imraldi 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, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi 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 promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i 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 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno pneumokokno cjepivo i trovalentno cjepivo protiv gripe zabilježeno 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 *in utero* 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) Imraldi mora davati uz oprez. Primjena lijeka Imraldi 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 Imraldi.

Autoimuni procesi

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Imraldi razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNA, terapija lijekom Imraldi ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Imraldi 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 striktore koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava striktore.

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 iznad dio 'Cijepljenje'.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 20 mg sorbitola u jednoj bočici. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smijeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) 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 artritisom, poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i psorijatičnim artritisom koji su dobivali adalimumab kao monoterapiju i u onih koji su istodobno uzimali i metotreksat. Stvaranje protutijela bilo je manje kada se adalimumab davao zajedno s metotreksatom nego kada se primjenjivala kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija 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 neklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze alfa (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imunostne 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 *in utero* 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 adalimumab može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni neklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Imraldi može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Imraldi 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.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka.

Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

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

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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvezdica (*) u stupcu 'Klasifikacija organskih sustava' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 7
Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidioidomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
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 ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾
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 događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ autoimuni hepatitis ¹⁾
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući ekfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ ; lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze)
	manje često	rabdomioliza, sistemski lupus eritematosus
	rijetko	sindrom sličan lupusu ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem pireksija ¹⁾
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNA), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine ²⁾
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

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

²⁾ Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indikacijama za odrasle osobe u usporedbi s (minus) –0,4 kg do 0,4 kg za placebo tijekom razdoblja liječenja od 4 do 6 mjeseci. Porast težine za 5 do 6 kg također je primijećen u dugoročnim produžecima 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. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. 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 artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godina u ispitivanjima adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene 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 aktivnim reumatoidnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritisom, psorijazom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomski rak kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95 %) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih vrsta raka kože (interval pouzdanosti 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih vrsta raka kože, karcinom

skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95 %) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

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

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

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

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1 % bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

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

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika u dobi od 4 do 17 godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s artritisom 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 je povišenje ALT-a zabilježeno pri istodobnoj primjeni s metotreksatom. Nije zabilježeno povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ 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, povišenje razine ALT-a $\geq 3 \times$ GGN zabilježeno je u 0,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,9 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN javilo 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, 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 $\geq 3 \times$ 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 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 $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,1 % (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo 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 kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Imraldi 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 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli s reumatoidnim artritismom

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 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 umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom 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 dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Bolesnici su svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna dobivali adalimumab ili placebo u dozi od 20, 40 ili 80 mg.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritismom 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 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 umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi ≥ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (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 svaka dva tjedna do 10 godina.

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

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

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 je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 8.

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

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mjeseci	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mjeseci	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mjeseci	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mjeseci	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

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

- Nije primjenjivo

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 svaka dva tjedna 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 odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %), odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

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

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

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je 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 ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ACR 20						
52 tjedna	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104 tjedna	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 tjedna	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104 tjedna	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 tjedna	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104 tjedna	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

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

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($\text{DAS28} < 2,6$) u usporedbi s 20,6 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana terapija 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 kombiniranu terapiju adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7 %) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, 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 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 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 ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95 % interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotreksat

^brazlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95 %

^cna osnovi analize ranga

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

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- vrijednost ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) 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 Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

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

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

Plak psorijaza odraslih

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

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor $\geq$ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 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 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 faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 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 nakon 16 tjedana

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

^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba

Tablica 13
Ispitivanje Ps II (CHAMPION) - Rezultati djelotvornosti nakon 16 tjedana

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata

^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba

^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je 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 terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

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

odgovora na terapiju, stopa odgovora PASI 75 i PGA rezultata "bez bolesti" ili "minimalno" nakon dodatnih 108 tjedana otvorene terapije (ukupno 160 tjedana) iznosila je 69,6 %, odnosno 55,7 %.

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U 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). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 14). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože (≥ 10 % tjelesne površine [60 % bolesnika] te < 10 % i ≥ 5 % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

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

Mjera ishoda	16. tjedan		26. tjedan		52. tjedan
	Placebom kontrolirano Placebo N = 108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebom kontrolirano Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Otvoreno Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a p < 0,001, adalimumab naspram placeba

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

Gnojni hidradenitis odraslih

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo 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 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 izloženost populacije adalimumabu bila 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)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Smanjenje kožne boli za ≥ 30 %^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba

^a Među svim randomiziranim bolesnicima.

^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol.

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

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 16).

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

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg 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 %)

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

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti 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 iznosila je 65,1 %. Dužim razdobljem liječenja adalimumabom u dozi 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nisu utvrđeni novi nalazi koji bi se odnosili na sigurnost primjene.

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 odraslih

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova 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 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u 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 primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. 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 ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

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

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

* p < 0,001

** p < 0,01

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

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

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

^a 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 u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje 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 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

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

Bolesnici koji su dovršili ispitivanja UV I i UV II zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 tjedana. Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. tjedna do trenutka kada im je omogućen pristup lijeku 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 liječenja	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	CI 95 % za HR ^a	p-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

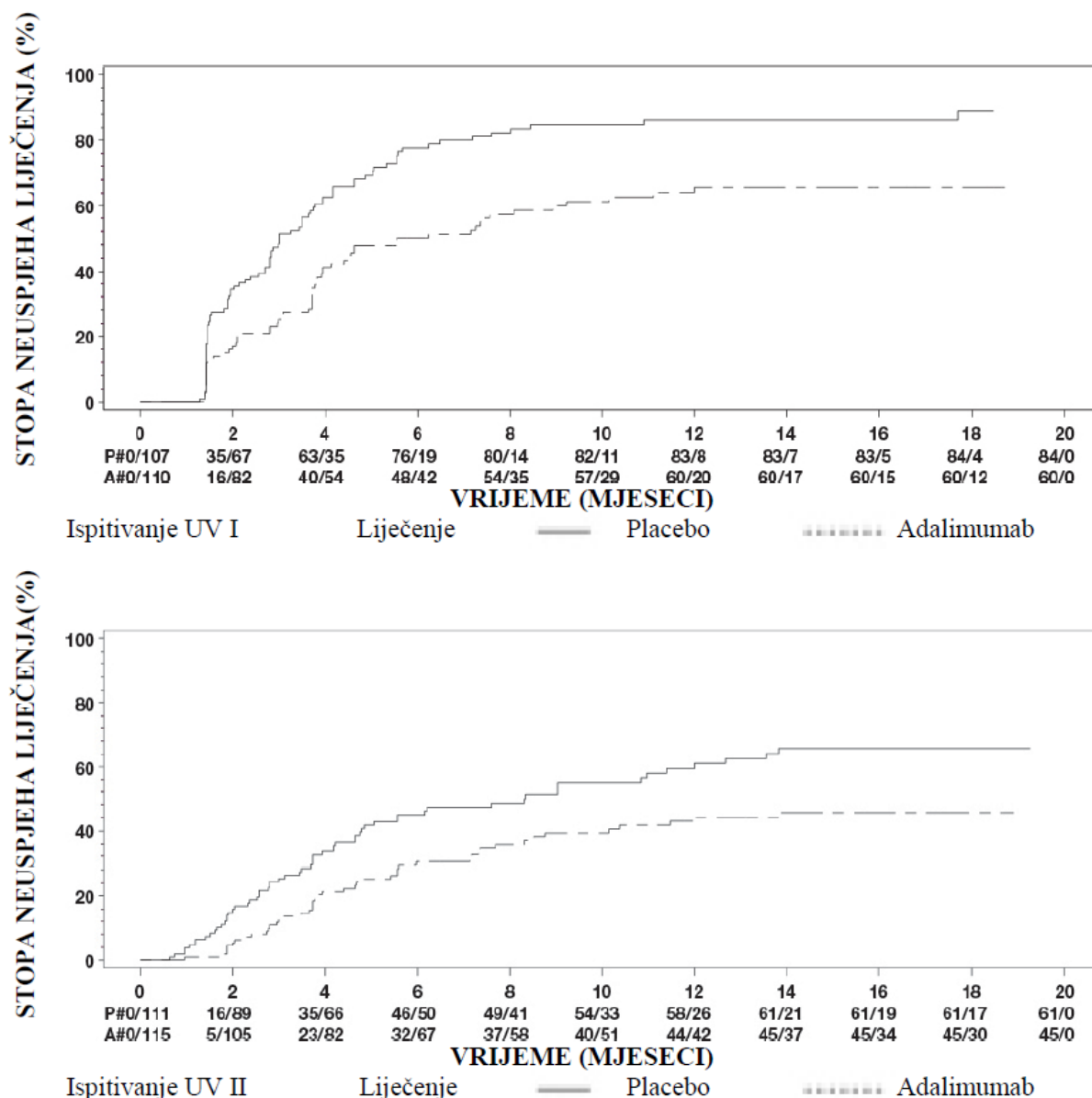
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

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

^b Dvostrana p-vrijednost iz log rang testa.

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

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



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

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

Od 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 koji su dobiveni nakon

78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18 % to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8 % zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumaba, 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 adalimumaba 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

Za vrijeme liječenja adalimumabom može doći do stvaranja 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 ocijenjena je u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4-17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona 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) i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 20.

Tablica 20
Raspored 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/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do egzacerbacije bolesti. Egzacerbacija bolesti definirana je pogoršanjem od ≥ 30 % od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30 % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna, odnosno nakon egzacerbacije 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	
Faza				
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)
Egzacerbacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medijan vremena do egzacerbacije bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

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

^bp = 0,015

^cp = 0,031

Među bolesnicima koji su imali klinički 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 odgovor na terapiju bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela kada su bolesnici primali kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je 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/m² 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 nekolicina je prijavila 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 ACR 50/70/90 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 vremensko razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je 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/m² 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/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. tjedna u broju aktivnih zglobova s artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut 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 u broju aktivnih zglobova s 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 s 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 prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20 % ili zahvaćenost površine tijela od > 10 % s vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) od ≥ 20 ili ≥ 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 veći broj bolesnika randomiziranih za liječenje adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg imalo je pozitivan odgovor s obzirom na djelotvornost (npr. PASI 75) 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

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

^a MTX = metotreksat

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

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

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 (Hidradenitis suppurativa)

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 . Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

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

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 24. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 25.

Tablica 24
Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću
PCDAI klinička remisija i odgovor

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

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

Tablica 25
Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću
Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 33	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 38	p-vrijednost¹
Prekinuti kortikosteroidi			
26. tjedan	84,8 %	65,8 %	0,066
52. tjedan	69,7 %	60,5 %	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7 %	38,1 %	0,608
52. tjedan	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

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

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

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) nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placebo u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu. Obje su skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu. Nakon izmjene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcijsko razdoblje primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ 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

Koprimarne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definirana kao PMS ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. Full Mayo Score, FMS) (definirana kao rezultat Mayo ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. tjednu. Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. tjednu za pojedine dvostruko slijepe indukcijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 26.

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

	Adalimumab^a maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b, c} maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu 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 ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice (definirano kao Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u u bolesnika u remisiji u 8. tjednu i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu procijenjeni su za bolesnike koji su primali adalimumab u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 27).

Tablica 27
Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

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

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

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

Kvaliteta života

U skupinama liječenim adalimumabom zabilježena su klinički značajna poboljšanja u odnosu na početne vrijednosti u rezultatima IMPACT III upitnika i u rezultatima upitnika o radnoj učinkovitosti i smetnjama u radu (engl. *Work Productivity and Activity Impairment*, WPAI) kojeg su popunjavali njegovatelji. Klinički značajno povećanje (poboljšanje) brzine rasta u odnosu na početne vrijednosti primijećeno je za skupine liječene adalimumabom, a klinički značajno povećanje (poboljšanje) indeksa tjelesne mase u odnosu na početne vrijednosti zabilježeno je u ispitanika koji su primali visoku dozu održavanja od maksimalno 40 mg (0,6 mg/kg) svaki tjedan.

Uveitis u djece

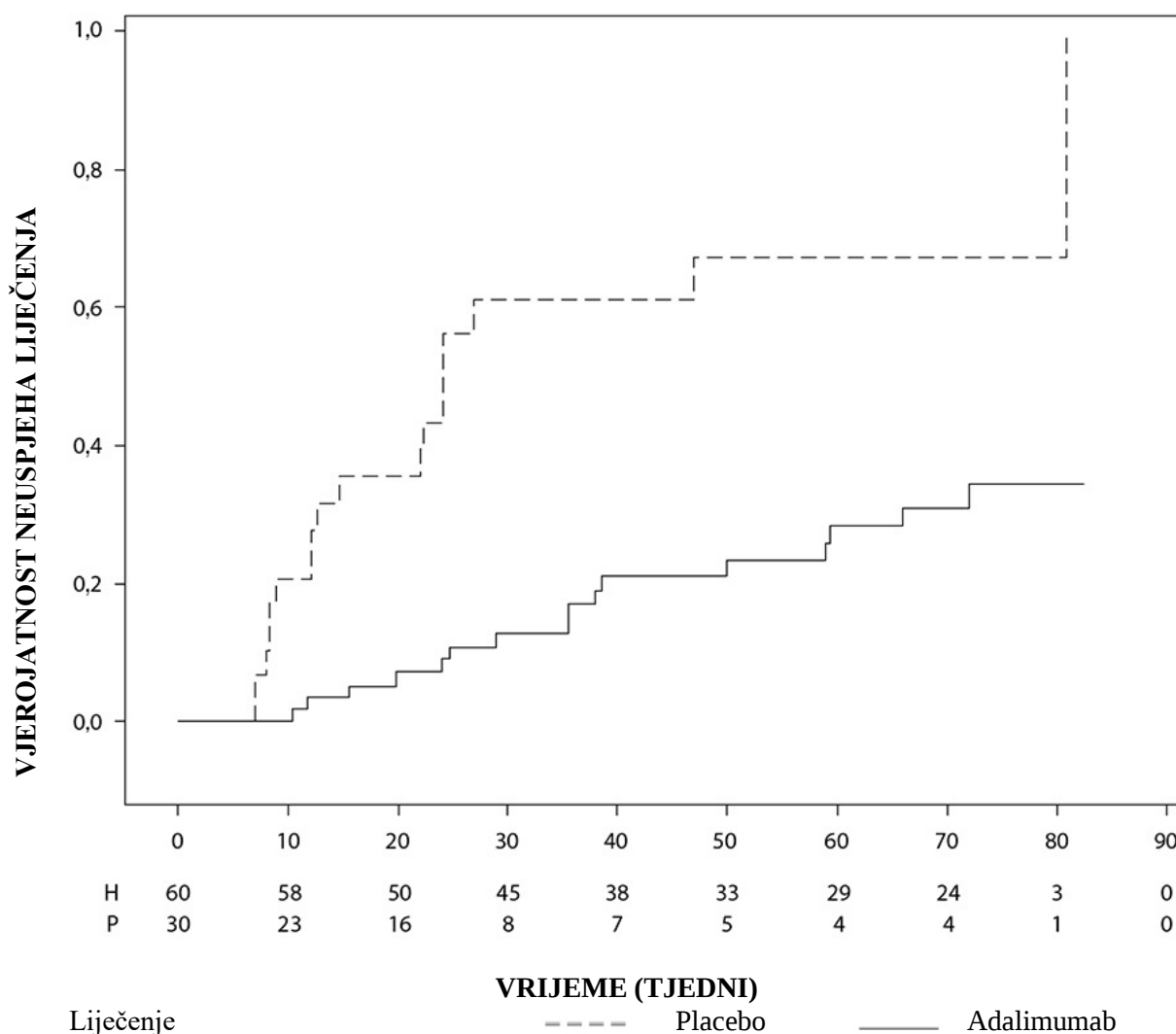
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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



Liječenje

Napomena: P = placebo (broj bolesnika pod rizikom); H = adalimumab (broj bolesnika pod rizikom).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartrikularnim 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 $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartrikularnim JIA 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/m² adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m² (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 $8,8 \pm 6,6$ µg/ml za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i $11,8 \pm 4,3$ 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 $7,4 \pm 5,8$ µg/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 bile su $15,7 \pm 6,6$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ µg/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U odraslih bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ µg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ µg/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ µg/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ µg/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 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 µg/ml (95% CI: 1-6 µg/ml).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno', u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 µg/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) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31-96 % koncentracija u serumu.

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

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

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih bolesnika s 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 drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 7 µg/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 $5,01 \pm 3,28$ µg/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 $15,7 \pm 5,60$ µg/ml u 52. tjednu.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna, dovela je do srednje vrijednosti koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže od približno 8 – 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, i pedijatrijske bolesnike ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

natrijev citrat
citratna kiselina hidrat
histidin
histidinklorid hidrat
sorbitol
polisorbat 20
voda za injekciju

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.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

1 pakiranje s 2 kutije, od kojih svaka sadrži:
jednu bočicu (s 0,8 ml sterilne otopine), 1 praznu sterilnu štrcaljku za injekciju, 1 iglu, 1 nastavak za bočicu i 2 alkoholna tupfera.

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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

8. BROJE(VI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1216/009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,4 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica s jednokratnom dozom od 0,4 ml sadrži 40 mg adalimumaba.

Adalimumab je rekombinantno humano monoklonsko protutijelo, proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Lijek ne sadrži pomoćnu(e) tvar(i) s poznatim učinkom.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)
Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedo smeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

U kombinaciji s metotreksatom, Imraldi 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.

Imraldi 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

Imraldi 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. Imraldi 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

Imraldi 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)

Imraldi 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

Imraldi 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) ili koji ih ne podnose.

Psorijatični artritis

Imraldi 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 mjerene radiološki u bolesnika s poliarтикуlarnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te da popravlja funkciju zglobova.

Psorijaza

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

Plak psorijaza u djece

Imraldi 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*)

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

Imraldi 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

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

Uveitis u djece

Imraldi 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 Imraldi moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Imraldi indiciran. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Imraldi (vidjeti dio 4.4). Bolesnici koji se liječe lijekom Imraldi trebaju dobiti karticu s podsjetnikom za bolesnika.

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

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

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

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi može se nastaviti s davanjem glukokortikoida, salicilata, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) 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 Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu adalimumaba na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Ako se unutar tog razdoblja ne postigne terapijski odgovor, potrebno je razmotriti nastavak liječenja takvog 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 Imraldi iznosi 40 mg adalimumaba, a daje se kao jednokratna doza svaka dva tjedna supkutanom injekcijom.

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

Psorijaza

U odraslih bolesnika preporučena početna doza lijeka Imraldi je 80 mg supkutano, nakon čega slijedi 40 mg supkutano svaka dva tjedna, 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 Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan nakon 16 tjedana, možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike kontinuiranog liječenja lijekom u dozi od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se potom može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučen režim doziranja lijeka Imraldi 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 Imraldi. Preporučuje se da bolesnik tijekom liječenja lijekom

Imraldi 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, Imraldi se kasnije može ponovno uvesti u dozi od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

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

Crohnova bolest

Preporučena induksijska doza lijeka Imraldi u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću 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 nuspojava veći prilikom indukcije.

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

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

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

Ulcerozni kolitis

Preporučena induksijska doza lijeka Imraldi 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 Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan možda će biti korisno povećati dozu na 40 mg lijeka Imraldi svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

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

Uveitis

Preporučena doza lijeka Imraldi 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 Imraldi je ograničeno. Liječenje lijekom Imraldi 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 Imraldi.

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

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje bubrega i/ili jetre

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

Pedijatrijska populacija

Imraldi je dostupan kao napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica samo u dozi od 40 mg. Stoga se Imraldi napunjene štrcaljke i Imraldi napunjene brizgalice ne mogu primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima su potrebne doze manje od 40 mg. Ako su potrebne drugačije doze moraju se upotrijebiti drugi oblici lijeka koji omogućuju takvo doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis u bolesnika u dobi od 2 i više godina

Preporučena doza lijeka Imraldi u bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom, u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Imraldi se primjenjuje svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1
Doza lijeka Imraldi za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritismom

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

Klinički se 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.

Artritis povezan s entezitisom

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

Tablica 2
Doza lijeka Imraldi 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.

Plak psorijaza u djece

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

Tablica 3
Doza lijeka Imraldi 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 Imraldi, 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.

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 ovih bolesnika određeno je na temelju farmakokinetičkih modela i simulacija (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Imraldi je 80 mg u nultom tjednu, nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši od prvog tjedna supkutanom injekcijom.

U adolescentnih bolesnika s neodgovarajućim odgovorom na 40 mg lijeka Imraldi svaki drugi tjedan, može se razmotriti povećanje doze na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi može se, ako je potrebno, nastaviti s antibiotskom terapijom. Preporučuje se da bolesnik koristi topikalna antiseptička sredstva na lezijama uzrokovanim gnojnim hidradenitisom svakodnevno tijekom liječenja lijekom Imraldi.

Produljenje terapije nakon 12. tjedna u bolesnika u kojih u ovom razdoblju nije došlo do poboljšanja, potrebno je pažljivo razmotriti.

Ako se liječenje mora prekinuti, ponovno uvođenje lijeka Imraldi moguće je prema potrebi.

Koristi i rizike od produljenog liječenja potrebno je povremeno provjeravati (vidjeti podatke za odrasle u dijelu 5.1).

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

Crohnova bolest u djece

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

Tablica 4
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s Crohnovom bolešću

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

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

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

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

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 6 godina u ovoj indikaciji.

Ulcerozni kolitis u djece

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

Tablica 5
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

Tjelesna težina bolesnika	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna*
< 40 kg	• 80 mg u nultom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) i • 40 mg u drugom tjednu (primijenjeno kao jedna injekcija od 40 mg)	• 40 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 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 • 80 mg u drugom tjednu (primijenjeno u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu)	• 80 mg svaki drugi tjedan

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

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

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

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

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece u indikacijama ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa.

Uveitis u djece

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

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

Tablica 6
Doza lijeka Imraldi za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

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

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

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

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

Način primjene

Lijek Imraldi se primjenjuje supkutanom injekcijom. Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Za bolesnike kojima je potrebno primijeniti punu dozu od 40 mg dostupne su napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica od 40 mg.

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 Imraldi 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 Imraldi ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se te infekcije ne stave pod kontrolu. U bolesnika koji su bili izloženi tuberkulozi ili bolesnika koji su putovali u područja visokog rizika od tuberkuloze ili endemskih mikoza, kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i prednosti liječenja lijekom Imraldi (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

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

Ozbiljne infekcije

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

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

Tuberkuloza

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

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

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Imraldi (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 Imraldi mora se započeti odgovarajuća profilaksa tuberkuloze, u skladu s lokalnim preporukama.

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

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

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

Druge oportunističke infekcije

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

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi kao što su vrućica, malaksalost, gubitak težine, znojenje, kašalj, dispneja i/ili plućni infiltrati ili druge ozbiljne sistemske bolesti s istodobnim šokom ili bez njega, treba posumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju te odmah prekinuti primjenu lijeka Imraldi. U ovih bolesnika dijagnozu i primjenu empirijske terapije antimikoticima 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 Imraldi testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Imraldi mora se pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tijekom cijelog trajanja terapije te nekoliko mjeseci nakon njezina prekida. Nisu dostupni odgovarajući podaci o kombiniranom liječenju antivirusnom terapijom i antagonistom TNF-a u svrhu prevencije reaktivacije HBV-a u bolesnika koji su nositelji HBV-a. U bolesnika u kojih se javi reaktivacija HBV infekcije mora se prekinuti terapija lijekom Imraldi 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, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Imraldi 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 Imraldi. 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 Imraldi 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 Imraldi 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 promjene broja efektorskih T i B stanica, NK stanica, monocita/makrofaga i neutrofila.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježene su zloćudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, u djece, adolescenata i 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi u takvih bolesnika.

Cijepljenje

Sličan odgovor protutijela na standardno 23-valentno cjepivo protiv pneumokoka i trovalentno cjepivo protiv gripe zabilježeno 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 *in utero* 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) Imraldi mora davati uz oprez. Primjena lijeka Imraldi 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 Imraldi.

Autoimuni procesi

Za vrijeme liječenja lijekom Imraldi mogu se razviti autoimuna protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja adalimumabom na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Imraldi razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNA, terapija lijekom Imraldi ne smije se nastaviti (vidjeti dio 4.8).

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

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

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

Kirurški zahvati

Raspoloživi podaci o sigurnosti kirurških zahvata u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni. Pri planiranju operacija treba voditi računa o dugom poluvijeku adalimumaba. Bolesnike kojima je za vrijeme liječenja lijekom Imraldi 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 striktore koju je možda potrebno kirurški liječiti. Dostupni podaci pokazuju da adalimumab ne uzrokuje i ne pogoršava striktore.

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 iznad dio 'Cijepljenje'.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 0,4 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

U prospektivan kohortni registar uključeno je 257 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje su se liječile adalimumabom najmanje tijekom prvog tromjesečja te 120 žena s reumatoidnim artritisom ili Crohnovom bolešću koje se nisu liječile adalimumabom. Primarna mjera ishoda bila je prevalencija 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 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 neklinički podaci o postnatalnoj toksičnosti adalimumaba (vidjeti dio 5.3).

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze alfa (TNF α), adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imunosne 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 *in utero* 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 adalimumab može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu dostupni neklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Imraldi može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Imraldi 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.

Uz adalimumab prijavljene su ozbiljne nuspojave. Antagonisti TNF-a, kao što je adalimumab, djeluju na imunološki sustav te njihova primjena može utjecati na obranu tijela od infekcija i raka.

Kod primjene adalimumaba također su prijavljene infekcije sa smrtnim ishodom i po život opasne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), reaktivacija HBV-a i razne zloćudne bolesti (uključujući leukemiju, limfom i hepatosplenični T-stanični limfom).

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke

prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonov sindrom.

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 ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvezdica (*) u stupcu 'Klasifikacija organskih sustava' znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 7
Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije*	vrlo često	infekcije dišnih putova (uključujući infekcije donjih i gornjih dišnih putova, pneumoniju, sinusitis, faringitis, nazofaringitis i pneumoniju uzrokovanu virusom herpesa)
	često	sistemske infekcije (uključujući sepsu, kandidijazu i gripu), intestinalne infekcije (uključujući virusni gastroenteritis), infekcije kože i mekog tkiva (uključujući paronihiju, celulitis, impetigo, nekrotizirajući fasciitis i herpes zoster), infekcije uha, infekcije usne šupljine (uključujući herpes simpleks, herpes usne šupljine i infekcije zuba), infekcije reproduktivnog sustava (uključujući vulvovaginalne mikoze), infekcije mokraćnog sustava (uključujući pijelonefritis), gljivične infekcije infekcije zglobova
	manje često	neurološke infekcije (uključujući virusni meningitis), oportunističke infekcije i tuberkuloza (uključujući kokcidiodomikozu, histoplazmozu i infekciju kompleksom <i>mycobacterium avium</i>), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis ¹⁾
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	manje često	limfom**, novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija ¹⁾
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom ¹⁾ , karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože) ¹⁾ , Kaposijev sarkom
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 ¹⁾ , vaskulitis
	rijetko	anafilaksija ¹⁾
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 događaj ¹⁾ , tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis, Guillain-Barréov sindrom) ¹⁾
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda ¹⁾ , aritmija, kongestivno zatajenje srca

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija ¹⁾ , intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis pleuralna efuzija ¹⁾
	rijetko	plućna fibroza ¹⁾
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija, gastroezofagusna refluksna bolest, sicca sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija ¹⁾
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišeni jetreni enzimi
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišen bilirubin
	rijetko	hepatitis reaktivacija hepatitisa B ¹⁾ autoimuni hepatitis ¹⁾
	nepoznato	zatajenje jetre ¹⁾
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu) ¹⁾ , urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, pojačano znojenje (hiperhidroza), alopecija ¹⁾ , pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem ¹⁾ , Stevens-Johnsonov sindrom ¹⁾ , angioedem ¹⁾ , kutani vaskulitis ¹⁾ ; lihenoidne kožne reakcije ¹⁾
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa ¹⁾

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
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 ¹⁾
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*	vrlo često	reakcije na mjestu primjene (uključujući eritem na mjestu primjene)
	često	bol u prsištu, edem pireksija ¹⁾
	manje često	upala
Pretrage*	često	poremećaji koagulacije i krvarenja (uključujući produljenje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena), pozitivan nalaz testa na autoprotutijela (uključujući protutijela na dvolančanu DNA), povišena laktat dehidrogenaza u krvi
	nepoznato	porast tjelesne težine ²⁾
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

¹⁾ uključujući podatke iz spontanog prijavljivanja

²⁾ Srednja vrijednost promjene tjelesne težine od početne vrijednosti za adalimumab bila je u rasponu od 0,3 kg do 1,0 kg u indikacijama za odrasle osobe u usporedbi s (minus) –0,4 kg do 0,4 kg za placebo tijekom razdoblja liječenja od 4 do 6 mjeseci. Porast težine za 5 do 6 kg također je primijećen u dugoročnim produžecima 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. To su bili pretežito nazofaringitis, infekcija gornjeg dišnog sustava i sinusitisa. 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 primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene 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 primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 93 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 65,3 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom. Zloćudne bolesti nisu primijećene 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 aktivnim reumatoidnim artritismom, ankilozantnim spondilitismom, aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza AS-a, psorijatičnim artritismom, psorijazom, Crohnovom bolešću, ulceroznim kolitisom i uveitisom, primijećene su zloćudne bolesti, isključujući limfome i nemelanomski rak kože, u stopi od 6,8 (4,4; 10,5) na 1000 bolesnik-godina (interval pouzdanosti 95 %) u 5291 bolesnika liječenog adalimumabom, naspram 6,3 (3,4; 11,8) na 1000 bolesnik-godina u 3444 bolesnika iz kontrolne skupine (medijan trajanja terapije bio je 4,0 mjeseci u bolesnika liječenih adalimumabom i 3,8 mjeseci u kontrolnoj skupini bolesnika). Stopa nemelanomskih vrsta raka kože (interval pouzdanosti 95 %) bila je 8,8 (6,0; 13,0) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno 3,2 (1,3; 7,6) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini bolesnika. Od tih vrsta raka kože, karcinom skvamoznih stanica javljao se (interval pouzdanosti 95 %) u stopi od 2,7 (1,4; 5,4) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom i u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini. Limfomi su se javljali u stopi (interval pouzdanosti 95 %) od 0,7 (0,2; 2,7) na 1000 bolesnik-godina u bolesnika liječenih adalimumabom, odnosno u stopi od 0,6 (0,1; 4,5) na 1000 bolesnik-godina u kontrolnoj skupini.

Kada se objedine rezultati kontroliranih dijelova tih ispitivanja te otvorenih produžetaka ispitivanja koji su u tijeku ili dovršeni, s ukupno 6427 bolesnika i više od 26 439 bolesnik-godina terapije te medijanom trajanja od 3,3 godine, primijećena stopa zloćudnih bolesti, isključujući limfome i

nemelanomske vrste raka kože, iznosi približno 8,5 na 1000 bolesnik-godina. Primijećena stopa nemelanomskih vrsta raka kože je približno 9,6 na 1000 bolesnik-godina, a limfoma 1,3 na 1000 bolesnik-godina.

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

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

Autoprotutijela

U ispitivanjima (I – V) kod reumatoidnog artritisa, uzorci seruma bolesnika u više su vremenskih točaka testirani na prisutnost autoprotutijela. U tim ispitivanjima, u 11,9 % bolesnika liječenih adalimumabom i 8,1 % bolesnika koji su primali placebo i aktivni kontrolni lijek i koji su prije početka liječenja imali negativan titar antinuklearnih protutijela zabilježen je pozitivan titar nakon 24 tjedna primjene lijeka. Klinički simptomi koji upućuju na razvoj sindroma sličnog lupusu zabilježeni su u dva od ukupno 3441 bolesnika liječenog adalimumabom iz svih ispitivanja reumatoidnog artritisa i psorijatičnog artritisa. Ti su se bolesnici oporavili nakon prekida liječenja. Ni u jednog bolesnika nije se razvio lupusni nefritis niti su se pojavili simptomi u središnjem živčanom sustavu.

Hepatobilijarni događaji

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

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

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

U ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Chronovom bolešću, koje je ocijenilo djelotvornost i sigurnost dvaju režima terapije održavanja dozom prilagođenom tjelesnoj težini nakon indukcijske terapije prilagođene tjelesnoj težini do 52 tjedna liječenja, povišenje ALT-a $\geq 3 \times$ GGN javilo 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, 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 $\geq 3 \times$ 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 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 $\geq 3 \times$ GGN zabilježena su u 1,1 % (1/93) bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima kod svih indikacija, bolesnici s povišenim razinama ALT-a nisu imali simptome i u većini slučajeva povišenje je bilo prolazno i riješilo 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 kod Crohnove bolesti u odraslih, kod kombinacije adalimumaba i azatioprina/6-merkaptopurina primijećene su veće incidencije nuspojava povezanih sa zloćudnim bolestima i ozbiljnim infekcijama nego kod primjene samo adalimumaba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Imraldi 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 0,1-0,2 nM).

Farmakodinamički učinci

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

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

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

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi od 18 godina i starijih u kojih prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna. Adalimumab u dozi od 20 ili 40 mg primjenjivao se ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom (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 umjereno do teško aktivnim reumatoidnim artritisom u dobi $\geq$ 18 godina koji nisu učinkovito odgovorili na prethodnu terapiju metotreksatom u dozi od 12,5 do 25 mg ili koji nisu podnosili metotreksat u dozi od 10 mg jednom tjedno. Bolesnici su bili

podijeljeni u tri skupine. Prva je dobivala injekcije placeba svaki tjedan tijekom 52 tjedna. Druga je dobivala 20 mg adalimumaba svaki tjedan tijekom 52 tjedna, dok je treća skupina svaki tjedan naizmjenično dobivala 40 mg adalimumaba ili placebo (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 svaka dva tjedna do 10 godina.

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

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

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

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. Primarna mjera ishoda u ispitivanjima RA VI i VII bila je bol na mjestu injiciranja neposredno nakon injekcije, ocijenjena prema VAS ljestvici od 0-10 cm.

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 8.

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

Odgovor	Ispitivanje RA I ^{a**}		Ispitivanje RA II ^{a**}		Ispitivanje RA III ^{a**}	
	Placebo/ MTX ^c N = 60	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 63	Placebo N = 110	Adalimumab ^b N = 113	Placebo/ MTX ^c N = 200	Adalimumab ^b / MTX ^c N = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5 %	63,3 %
12 mjeseci	-	-	-	-	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mjeseci	6,7 %	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mjeseci	-	-	-	-	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mjeseci	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	-	-	-	-	4,5 %	23,2 %

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

^b 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

^c MTX = metotreksat

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

- Nije primjenjivo

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 svaka dva tjedna 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 odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70. Kroz 10 godina, terapiju adalimumabom 40 mg svaka dva tjedna nastavio je 81 od 207 bolesnika. Među njima je njih 64 (79,0 %), 56 (69,1 %), odnosno 43 (53,1 %) imalo odgovor ACR 20, ACR 50 odnosno ACR 70.

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

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

U ispitivanju RA V, u kojem su obuhvaćeni bolesnici u ranoj fazi reumatoidnog artritisa koji do tada nisu bili liječeni metotreksatom, kombiniranom primjenom adalimumaba i metotreksata tijekom 52 tjedna postignut je brži i statistički značajno bolji ACR odgovor nego uz monoterapiju metotreksatom, odnosno adalimumabom. Postignuti ACR odgovor održan je 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 ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ACR 20						
52 tjedna	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104 tjedna	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 tjedna	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104 tjedna	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 tjedna	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104 tjedna	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

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

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

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

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

Nakon 52 tjedna liječenja, klinička remisija postignuta je u 42,9 % bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata ($\text{DAS28} < 2,6$) u usporedbi s 20,6 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju metotreksatom, odnosno 23,4 % bolesnika koji su dobivali monoterapiju adalimumabom. Kombinirana terapija 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 kombiniranu terapiju adalimumaba i metotreksata koji su ušli u otvoreni produžetak ispitivanja, 171 ispitanik završio je 10 godina liječenja adalimumabom. Za 109 od tih ispitanika (63,7 %) prijavljeno je da su bili u remisiji nakon 10 godina.

Radiološki odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, 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 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 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 ^a	Adalimumab/MTX 40 mg svaka dva tjedna	Placebo/MTX - Adalimumab/MTX (95 % interval pouzdanosti ^b)	p-vrijednost
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^c
rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
JSN^d rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^ametotreksat

^brazlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene ukupnog zbroja bodova na razini intervala pouzdanosti od 95 %

^cna osnovi analize ranga

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

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- vrijednost ^a	p- vrijednost ^b	p- vrijednost ^c
ukupan zbroj bodova prema Sharpu	5,7 (4,2 – 7,3)	3,0 (1,7 – 4,3)	1,3 (0,5 – 2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
rezultat za eroziju	3,7 (2,7 – 4,7)	1,7 (1,0 – 2,4)	0,8 (0,4 – 1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
JSN rezultat	2,0 (1,2 – 2,8)	1,3 (0,5 – 2,1)	0,5 (0 – 1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

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

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

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

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena ukupnog zbroja bodova prema Sharpu $\leq 0,5$) 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 Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

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

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

Bol na mjestu injiciranja

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

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 svaka dva tjedna u 393 bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (srednja početna vrijednost aktivnosti bolesti [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 se poboljšanje prvi put uočilo u drugom tjednu i održalo se 24 tjedna (Tablica 12).

Tablica 12
Djelotvornost u placebom kontroliranom ispitivanju kod AS-a - ispitivanje I
Smanjenje znakova i simptoma

Odgovor	Placebo N = 107	Adalimumab N = 208
ASAS ^a 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 ^b 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 placebom u 2., 12. i 24. tjednu

^a Procjena kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Assessments in Ankylosing Spondylitis*, ASAS)

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

Bolesnicima koji su primili adalimumab kvaliteta života se u 12. tjednu znatno popravila i održala do 24. tjedna prema upitniku SF 36 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, placebom kontroliranom ispitivanju AS II, u kojem su sudjelovala 82 odrasla bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom.

Aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza AS-a

Sigurnost i djelotvornost lijeka adalimumab ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja, provedena u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza AS-a (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 lijekom adalimumab.

Ispitivanje nr-axSpA I

Ispitivanje nr axSpA I bilo je dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u kojem se tijekom 12 tjedana ispitivalo djelovanje lijeka adalimumab u dozi od 40 mg svaka dva tjedna u 185 bolesnika s aktivnim nr-axSpA a (srednja početna vrijednost aktivnost bolesti [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 ≥ 1 NSAIL-a ili ga nisu podnosili, ili su imali kontraindikaciju za primjenu NSAIL-a.

Na početku je 33 bolesnika (18 %) istodobno bilo liječeno 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 adalimumab

supkutano kroz dodatna 144 tjedna. Rezultati u 12. tjednu pokazali su značajno poboljšanje znakova i simptoma aktivnog nr-axSpA a 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 ^a 40	15 %	36 %***
ASAS 20	31 %	52 %**
ASAS 5/6	6 %	31 %***
ASAS djelomična remisija	5 %	16 %*
BASDAI ^b 50	15 %	35 %**
ASDAS ^{c,d,e}	-0,3	-1,0***
ASDAS neaktivna bolest	4 %	24 %***
hs-CRP ^{d,f,g}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^h MR sakroilijakalnih zglobova ^{d,i}	-0,6	-3,2**
SPARCC MR kralježnice ^{d,j}	-0,2	-1,8**

^a Međunarodno društvo za ocjenu spondiloartritisa (engl. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*)

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

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

^d Srednja promjena od početne vrijednosti

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

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

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

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

ⁱ N = 84 za placebo i adalimumab

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

***, **, * Statistički značajno kod $p < 0,001$, $p < 0,01$ odnosno $p < 0,05$ za sve usporedbe adalimumab 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

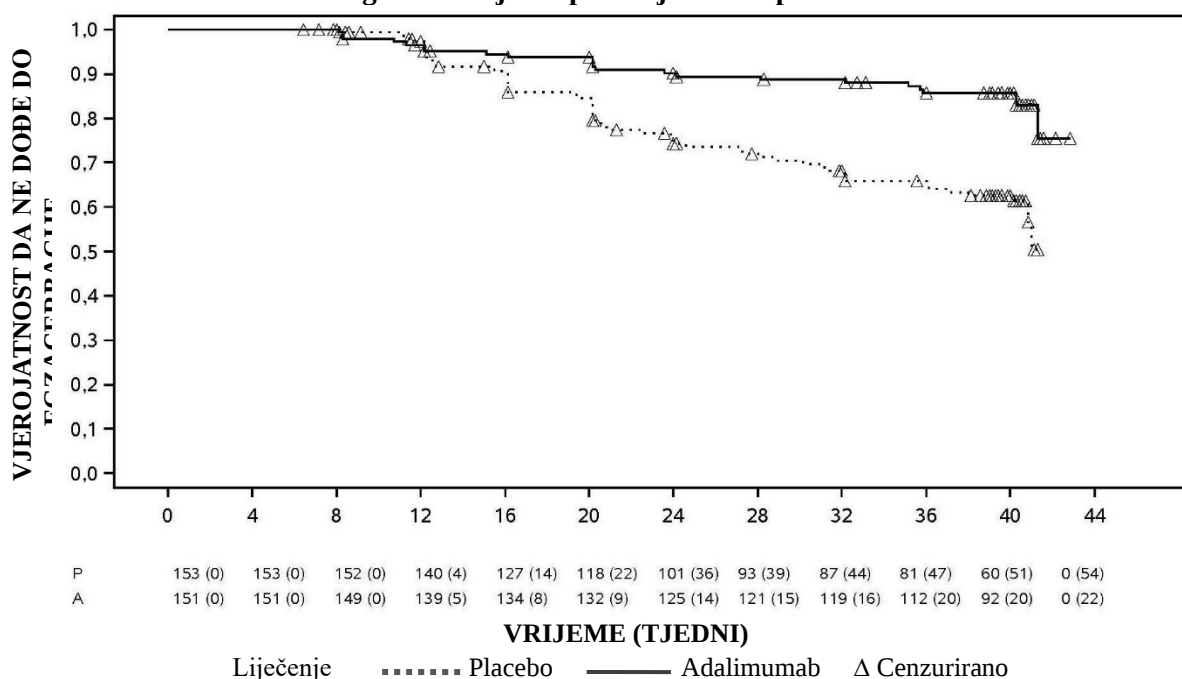
Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć upitnika HAQ-S i SF 36. Adalimumab je u 12. tjednu u odnosu na početne vrijednosti pokazao statistički značajno veće poboljšanje ukupnog rezultata HAQ-S i rezultata za fizičku komponentu (engl. *Physical Component Score*, 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 ≥ 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 lijek 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) zatim su bili randomizirani za nastavak liječenja lijekom adalimumab 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 lijekom adalimumab 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 lijekom adalimumab nego kod 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



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 lijekom adalimumab, 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 lijek 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 ^{a,b} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,b} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a djelomična remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS ^c neaktivna bolest	33,3%	57,2%***
Djelomična egzacerbacija ^d	64,1%	40,8%***

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

^b Početna vrijednost definirala se kao vrijednost na početku razdoblja otvorenog liječenja kada bolesnici imaju aktivnu bolest.

^c Rezultat za aktivnost ankilozantnog spondilitisa

^d 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 lijeka adalimumab s placebom.

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritismom 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 odraslih 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 %***	-	-
ACR 50				
12. tjedan	4 %	36 %***	2 %	25 %***
24. tjedan	6 %	39 %***	-	-
ACR 70				
12. tjedan	1 %	20 %***	0 %	14 %*
24. tjedan	1 %	23 %***	-	-

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

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

- 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 odgovor se održao tijekom do 136 tjedana.

U ispitivanjima kod psorijatičnog artritisa ocjenjivale su se radiološke promjene. Zglobovi šaka, zapešća i stopala radiološki su snimljeni na početku ispitivanja, u 24. tjednu 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).

84 % ispitanika liječenih adalimumabom koji nisu imali radiološku progresiju od početka ispitivanja do 48. tjedna ispitivanja ($n=102$) nisu imali 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 kratke zdravstvene ankete 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 ≥ 10 % površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine kliničke slike [engl. *Psoriasis Area and Severity Index*, PASI] ≥ 12 ili ≥ 10) koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima. U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 73 % uključenih bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju ili fototerapiju. Sigurnost i djelotvornost adalimumaba također se ispitivala u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom kroničnom plak psorijazom i istodobnom psorijazom šaka i/ili stopala koji su bili kandidati za sistemsku terapiju u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju (Psoriasis Study III).

U ispitivanju Psoriasis Study I (REVEAL) evaluirano je 1212 bolesnika u tri razdoblja terapije. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor $\geq$ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab 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 faze II i III kod psorijaze ispunili su kriterije za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja, gdje se adalimumab primjenjivao još najmanje dodatnih 108 tjedana.

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II 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

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

^a Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru

^b $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba

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

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

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

^b $p < 0,001$ adalimumab naspram metotreksata

^c $p < 0,01$ adalimumab naspram placeba

^d $p < 0,05$ adalimumab naspram metotreksata

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je 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 $< \text{PASI } 50$ u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38 % (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

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

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U 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). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 18). Adalimumab je ostvario povoljan terapijski učinak u bolesnika s psorijazom noktiju i različitim stupnjevima zahvaćenosti kože (≥ 10 % tjelesne površine [60 % bolesnika] te < 10 % i ≥ 5 % tjelesne površine [40 % bolesnika]).

Tablica 18
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
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F: bez bolesti/minimalno i poboljšanje za ≥ 2 stupnja (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Postotna promjena ukupnog NAPSI rezultata za psorijazu n noktiju na rukama (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, 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 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 izloženost populacije adalimumabu bila 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. 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)^a	N = 154 40 (26,0 %)	N = 153 64 (41,8 %) *	N = 163 45 (27,6 %)	N = 163 96 (58,9 %) ***
Smanjenje kožne boli za ≥ 30 %^b	N = 109 27 (24,8 %)	N = 122 34 (27,9 %)	N = 111 23 (20,7 %)	N = 105 48 (45,7 %) ***

* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, adalimumab naspram placeba

^a Među svim randomiziranim bolesnicima.

^b Među bolesnicima s procijenjenom početnom kožnom boli uzrokovanom gnojnim hidradenitisom ≥ 3 prema brojčanoj ocjenskoj ljestvici od 0 – 10; 0 = bez kožne boli, 10 = nezamislivo jaka kožna bol.

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

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

Među bolesnicima koji su u 12. tjednu ostvarili barem djelomičan odgovor na liječenje adalimumabom u dozi od 40 mg svaki tjedan, stopa HiSCR-a zabilježena u 36. tjednu bila je veća u onih bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki tjedan nego u bolesnika kojima je učestalost doziranja smanjena na jednom svaki drugi tjedan ili onih kojima je liječenje ukinuto (vidjeti Tablicu 20).

Tablica 20
Udio bolesnika^a koji su postigli HiSCR^b u 24. i 36. tjednu nakon preraspodjele liječenja u 12. tjednu, do kada su primali adalimumab svaki tjedan

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70	Adalimumab 40 mg 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 %)

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

^b Bolesnici koji su ispunjavali protokolom utvrđene kriterije za gubitak odgovora ili izostanak poboljšanja morali su prekinuti 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 iznosila je 65,1 %. Dužim razdobljem liječenja adalimumabom u dozi 40 mg tjedno tijekom 96 tjedana nisu utvrđeni novi nalazi koji bi se odnosili na sigurnost primjene.

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

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u više od 1500 bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Chronove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Istodobne stabilne doze aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatorskih lijekova 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 terapijske skupine: placebo u nultom tjednu i nakon 2 tjedna, adalimumab 160 mg u nultom tjednu i 80 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 80 mg u nultom tjednu i 40 mg nakon 2 tjedna, adalimumab 40 mg u nultom tjednu i 20 mg nakon 2 tjedna. U ispitivanju CD II, 325 bolesnika koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili terapiju infliksimabom randomizirani su u dvije skupine: jedna je primila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i 80 mg adalimumaba dva tjedna kasnije, a druga skupina je primila placebo u 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 ispitivalo se u ispitivanju CD III (CHARM), u kojem su 854 bolesnika primila 80 mg adalimumaba u nultom tjednu i 40 mg dva tjedna kasnije. 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 ≥ 70) u 4. tjednu stratificirani su i analizirani odvojeno od bolesnika bez kliničkog odgovora u 4. tjednu. Postupno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 8 tjedana.

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 sparene usporedbe udjela uz adalimumab naspram placeba

*p < 0,001

**p < 0,01

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

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

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

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

^a 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 u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. Produljenje terapije na dulje od 12 tjedana ne daje 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 80/40 mg i adalimumaba 160/80 mg došlo je do statistički značajnog poboljšanja ukupnog rezultata prema upitniku o upalnoj bolesti crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IBDQ) za specifičnu bolest u odnosu na skupinu bolesnika koji su uzimali placebo. Isto je zabilježeno u ispitivanju CD III u 26. i 52. tjednu, kao i u skupinama bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na skupinu koja je primala placebo.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa srednje teškim 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 ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

U ispitivanju UC-II, 248 bolesnika primalo je adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu, 80 mg u drugom tjednu i zatim 40 mg 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 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
52. tjedan	N = 246	N = 248
Klinički odgovor	18 %	30 %*
Klinička remisija	9 %	17 %*
Cijeljenje sluznice	15 %	25 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida ≥ 90 dana ^a	6 % (N = 140)	13 %* (N = 150)
8. i 52. tjedan		
Održani odgovor	12 %	24 %**
Održana remisija	4 %	8 %*
Održano cijeljenje sluznice	11 %	19 %*

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

Klinički odgovor je postignut ako je ostvareno smanjenje Mayo rezultata u odnosu na početne vrijednosti od ≥ 3 boda i ≥ 30 %, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] od ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;

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

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

^a onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Od bolesnika koji su imali odgovor u 8. tjednu, 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 ≥ 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 zadovoljavali su kriterije za uključivanje u nekontrolirani dugoročni produžetak ispitivanja čije je planirano vrijeme trajanja bilo 78 tjedana. Bolesnici su smjeli nastaviti liječenje ispitivanim lijekom nakon 78. tjedna do trenutka kada im je omogućen pristup lijeku 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 liječenja	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR ^a	CI 95 % za HR ^a	p-vrijednost ^b
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	107	84 (78,5)	3,0	-	-	-
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	<0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II						
Primarna analiza (ITT)						
Placebo	111	61 (55,0)	8,3	-	-	-
Adalimumab	115	45 (39,1)	NE ^c	0,57	0,39, 0,84	0,004

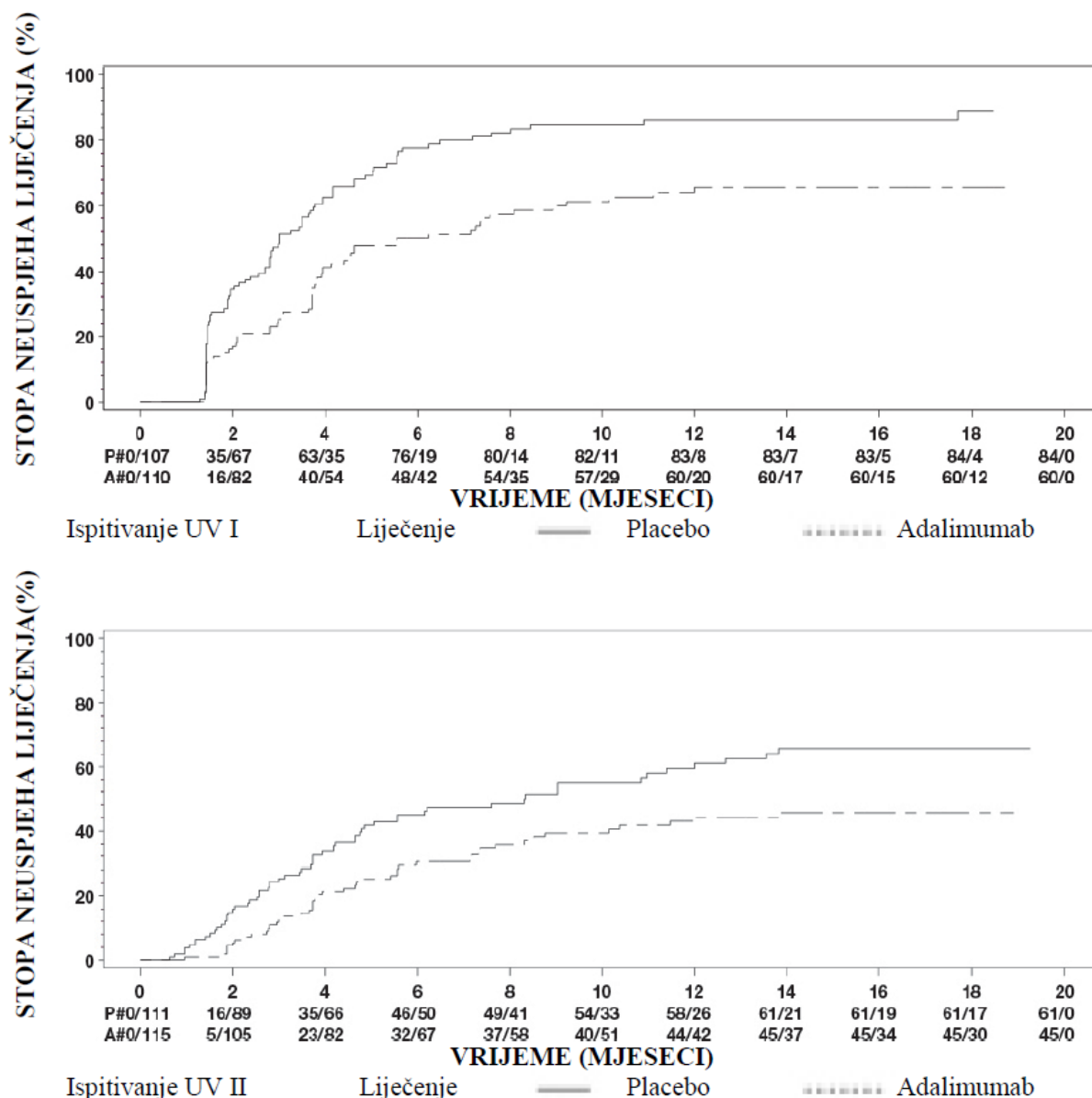
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

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

^b Dvostrana p-vrijednost iz log rang testa.

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

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

Od 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 замуćenju staklovine $\leq 0,5+$) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od $\leq 7,5$ mg na dan, dok je u njih 178 (66,2 %) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6 % očiju. Podaci koji su dobiveni nakon

78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18 % to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8 % zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

U oba su se klinička ispitivanja upitnikom NEI VFQ-25 određivali ishodi s obzirom na funkcioniranje povezano s vidom koje su prijavljivali bolesnici. Većina podrezultata brojčano je išla u prilog adalimumaba, 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 adalimumaba 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

Za vrijeme liječenja adalimumabom može doći do stvaranja 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 ocijenjena je u dvama ispitivanjima (pJIA I i II) u djece s aktivnim poliartikularnim ili poliartikularnim tijekom juvenilnog idiopatskog artritisa i raznim vrstama početka JIA (najčešće negativni reumatoidni faktor ili pozitivni poliartritis i prošireni oligoartritis).

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4-17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jedna koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i ona 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) i/ili prednizona ($\leq 0,2$ mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m² adalimumab do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspored bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 25.

Tablica 25
Raspored 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/m² adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do egzacerbacije bolesti. Egzacerbacija bolesti definirana je pogoršanjem od ≥ 30 % od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanje veće od 30 % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna, odnosno nakon egzacerbacije 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	
Faza				
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)
Egzacerbacija bolesti pri kraju razdoblja od 32 tjedna ^a (n/N)	36,8 % (14/38)	64,9 % (24/37) ^b	43,3 % (13/30)	71,4 % (20/28) ^c
Medijan vremena do egzacerbacije bolesti	> 32 tjedna	20 tjedana	> 32 tjedna	14 tjedana

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

^bp = 0,015

^cp = 0,031

Među bolesnicima koji su imali klinički 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 odgovor na terapiju bio je uglavnom bolji i manje je bolesnika razvilo protutijela kada su bolesnici primali kombiniranu terapiju adalimumabom i metotreksatom u odnosu na monoterapiju adalimumabom. Uzevši to u obzir, preporučuje se da se adalimumab daje u kombinaciji s metotreksatom, a monoterapija samo u onih bolesnika u kojih primjena metotreksata nije prikladna (vidjeti dio 4.2).

pJIA II

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je 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/m² 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 nekolicina je prijavila 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 ACR 50/70/90 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 vremensko razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

Sigurnost i djelotvornost primjene adalimumaba ocijenjena je 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/m² 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/m² tjelesne površine adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg svaki drugi tjedan supkutano tijekom najviše 192 dodatna tjedna. Primarna mjera ishoda bio je postotak promjene početne vrijednosti do 12. tjedna u broju aktivnih zglobova s artritisom (oticanje koje nije posljedica deformacije ili zglobovi s gubitkom pokretljivosti uz bol i/ili osjetljivost), koji je postignut 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 u broju aktivnih zglobova s 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 s 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 PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20 % ili zahvaćenost površine tijela od > 10 % s vrlo debelim lezijama ili PASI rezultat od ≥ 20 ili ≥ 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 ^a N = 37	Adalimumab 0,8 mg/kg svaki drugi tjedan N = 38
PASI 75^b	12 (32,4 %)	22 (57,9 %)
PGA: bez bolesti/minimalno^c	15 (40,5 %)	23 (60,5 %)

^a MTX = metotreksat

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

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

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 . Ispitanici su bili pogodni ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Ispitanici su također mogli ranije izgubiti odgovor na infliksimab ili ga ne podnositi.

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 28.

Tablica 28
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

Primarni ishod ispitivanja bio 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 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora prikazane su u Tablici 30.

Tablica 29
Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću
PCDAI klinička remisija i odgovor

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

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

Tablica 30
Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću
Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 33	Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 38	p-vrijednost¹
Prekinuti kortikosteroidi			
26. tjedan	84,8 %	65,8 %	0,066
52. tjedan	69,7 %	60,5 %	0,420
Prekinuti imunomodulatori²	N = 60	N = 57	
52. tjedan	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistula³	N = 15	N = 21	
26. tjedan	46,7 %	38,1 %	0,608
52. tjedan	40,0 %	23,8 %	0,303

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

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

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

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

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

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

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) nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placebo u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu. Obje su skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu. Nakon izmjene i dopune plana ispitivanja, preostalih 16 bolesnika koji su se uključili u indukcijsko razdoblje primilo je otvoreno liječenje adalimumabom u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ 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

Koprimarne mjere ishoda ispitivanja bile su klinička remisija prema PMS-u (definirana kao PMS ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 8. tjednu i klinička remisija prema ukupnom Mayo rezultatu (engl. Full Mayo Score, FMS) (definirana kao rezultat Mayo ≤ 2 bez pojedinačnog podrezultata > 1) u 52. tjednu u bolesnika koji su postigli klinički odgovor prema PMS-u u 8. tjednu. Stope kliničke remisije prema PMS-u u 8. tjednu za pojedine dvostruko slijepe indukcijske skupine bolesnika koje su primale adalimumab prikazane su u Tablici 31.

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

	Adalimumab^a maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	Adalimumab^{b, c} maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3 %)	28/47 (59,6 %)
^a Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^b Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ^c Ne uključujući otvorenu 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 ≥ 3 boda i $\geq 30\%$ u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice (definirano kao Mayo endoskopski podrezultat ≤ 1) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, klinička remisija prema FMS-u u bolesnika u remisiji u 8. tjednu i udio ispitanika s remisijom bez kortikosteroida prema FMS-u u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu procijenjeni su za bolesnike koji su primali adalimumab u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 32).

Tablica 32
Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

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

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

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

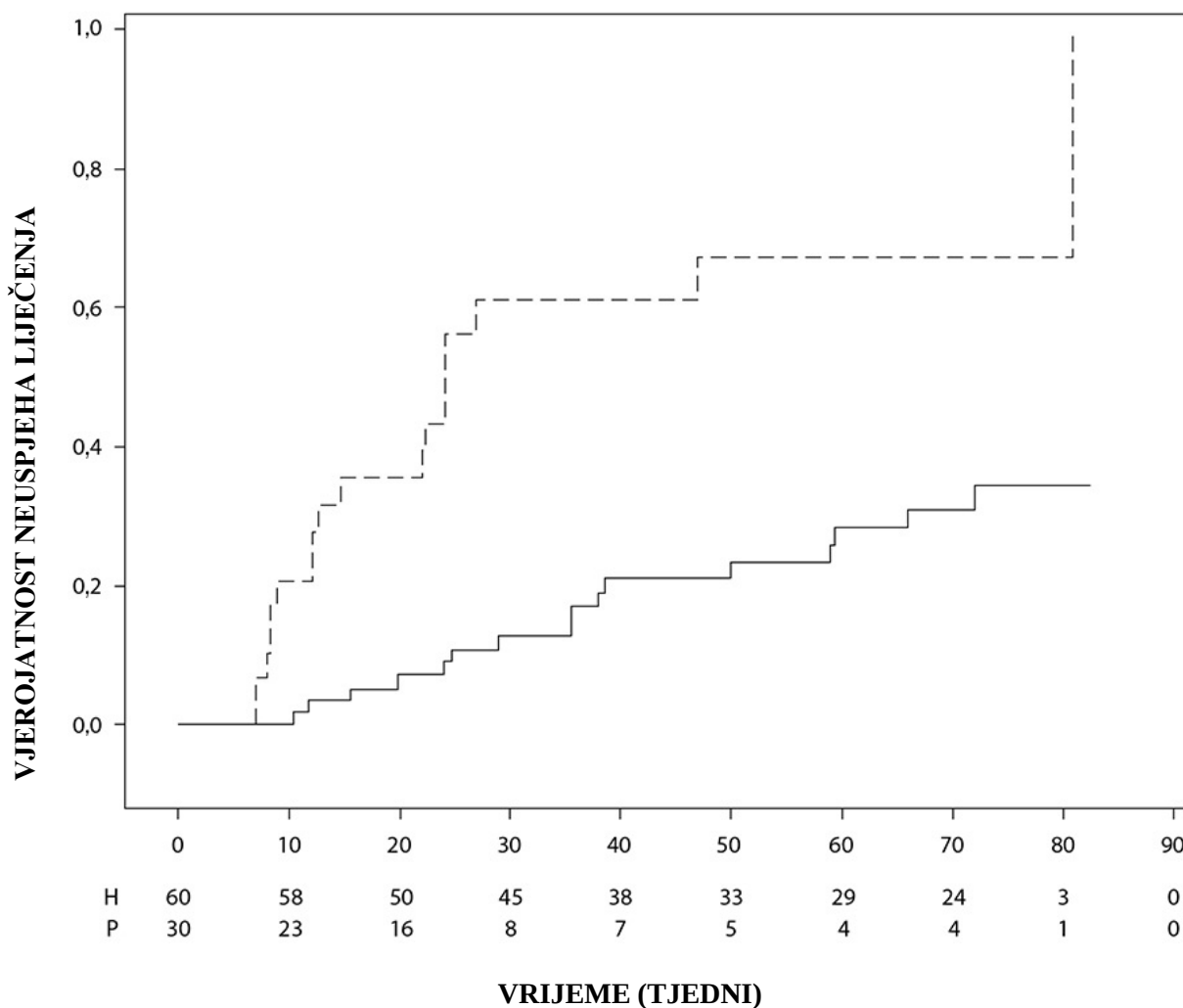
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 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



Liječenje
 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) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritismom iznosile su 31-96 % koncentracija u serumu.

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

su se uglavnom razmjerno dozi nakon supkutane primjene 20, 40 i 80 mg svaka dva tjedna, odnosno svakog tjedna.

Nakon primjene 24 mg/m² (maksimalno 40 mg) supkutano svaki drugi tjedan u bolesnika s poliartrikularnim 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 poliartrikularnim JIA 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/m² 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/m² (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 bila 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 drugom tjednu postignute su najniže serumske koncentracije adalimumaba od oko 5,5 µg/ml, odnosno 12 µg/ml ako je udarna doza bila 160 mg adalimumaba u nultom tjednu i zatim 80 mg u drugom tjednu. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji primaju terapiju održavanja dozom od 40 mg svaki drugi tjedan, prosječna najniža koncentracija adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 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 ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su $15,7 \pm 6,6$ μ g/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i $10,6 \pm 6,1$ μ g/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U odraslih bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su $9,5 \pm 5,6$ μ g/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i $3,5 \pm 2,2$ μ g/ml za skupinu koja je primala nisku dozu. Srednje vrijednosti najniže koncentracije održale su se u bolesnika koji su nastavili primati adalimumab svaki drugi tjedan kroz 52 tjedna. U bolesnika čija je učestalost doziranja povišena sa svaka dva tjedna na svaki tjedan, srednje vrijednosti ($\pm$ SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su $15,3 \pm 11,4$ μ g/ml (40/20 mg, tjedno) i $6,7 \pm 3,5$ μ g/ml (20/10 mg, tjedno).

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

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

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

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

Populacijskim farmakokinetičkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim modeliranjem i simulacijom predviđena je usporediva izloženost adalimumabu i djelotvornost adalimumaba u bolesnika liječenih 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, i pedijatrijske bolesnike ≥ 40 kg s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom).

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje u pedijatrijskoj populaciji

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

Veza između izloženosti i odgovora na liječenje, odnosno između koncentracije adalimumaba i njegove djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika s teškom kroničnom plak psorijazom utvrđena je za odgovor PASI 75 i PGA rezultat 'bez bolesti' ili 'minimalno'. S povećanjem koncentracija adalimumaba povećavale su se i stope odgovora PASI 75 i PGA rezultata 'bez bolesti' ili 'minimalno',

u oba slučaja uz sličan prividan EC50 od približno 4,5 µg/ml (95% CI: 0,4-47,6 odnosno 1,9-10,5).

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe prema tjelesnoj težini, čini se da spol i dob bolesnika imaju minimalan učinak na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
sukcinatna kiselina
dinatrijev sukcinat
histidin
histidinklorid hidrat
manitol
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica lijeka Imraldi može se čuvati na temperaturama do

maksimalno 25 °C u trajanju do 31 dan. Štrcaljku ili brizgalicu mora se zaštititi od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 31 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

0,4 ml otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu primjenu (staklo tipa I), s iglom od nehrđajućeg čelika s rigidnim štitnikom za iglu, gumenim klipom (klorobutil), potisnikom klipa, samozaštićujućim tijelom i uporištem za prste, za samoinjiciranje.

Pakiranja s:

- 1 napunjena štrcaljka s 2 alkoholna tupfera
- 2 napunjene štrcaljke, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 4 napunjene štrcaljke, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 6 napunjenih štrcaljki, svaka s 1 alkoholnim tupferom

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,4 ml otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici za samoinjiciranje za jednokratnu primjenu koja sadrži napunjenu štrcaljku. Štrcaljka unutar brizgalice načinjena je od stakla tipa I, s iglom od nehrđajućeg čelika s rigidnim štitnikom za iglu i gumenim klipom (klorobutil).

Pakiranja s:

- 1 napunjenom brizgalicom s 2 alkoholna tupfera
- 2 napunjene brizgalice, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 4 napunjene brizgalice, svaka s 1 alkoholnim tupferom
- 6 napunjenih brizgalica, svaka s 1 alkoholnim tupferom

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve 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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

8. BROJE(VI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/17/1216/010
EU/1/17/1216/011
EU/1/17/1216/012
EU/1/17/1216/013

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/17/1216/014
EU/1/17/1216/015

EU/1/17/1216/016
EU/1/17/1216/017

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. travnja 2022.

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(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) 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(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
BioteK Allé 1
Hillerød, 3400
Danska

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Republika Koreja

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

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**

Prije stavljanja lijeka Imraldi u promet, svaki nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) u svakoj zemlji članici mora s nacionalnim regulatornim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući modalitete distribucije i druge aspekte programa. Edukacijski program sastoji se od kartice s podsjetnikom za bolesnika.

Kartica s podsjetnikom za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- ozbiljne infekcije
- tuberkuloza
- rak
- problemi živčanog sustava
- cijepljenje

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka s 0,8 ml otopine sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije. Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 alkoholna tupfera

2 napunjene štrcaljke
2 alkoholna tupfera

4 napunjene štrcaljke
4 alkoholna tupfera

6 napunjenih štrcaljki
6 alkoholnih tupfera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte skidati štitnik za iglu prije nego budete spremni za injiciranje.
Otvorite.

Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvajte u vanjskoj kutiji zaštićenu od svjetla.

**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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1216/002 2 napunjene štrcaljke
EU/1/17/1216/003 4 napunjene štrcaljke
EU/1/17/1216/004 6 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Imraldi 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 NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imraldi 40 mg za injekciju
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE

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 (NAPUNJENA BRIZGALICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica s 0,8 ml otopine sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije. Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

1 napunjena brizgalica

2 alkoholna tupfera

2 napunjene brizgalice

2 alkoholna tupfera

4 napunjene brizgalice

4 alkoholna tupfera

6 napunjenih brizgalica

6 alkoholnih tupfera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte skidati štitnik za iglu prije nego budete spremni za injiciranje.

Napunjena brizgalica nema tipku za okidanje.

Otvorite.

Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Brizgalicu čuvajte u vanjskoj kutiji zaštićenu od svjetla.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/005 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1216/006 2 napunjene brizgalice
EU/1/17/1216/007 4 napunjene brizgalice
EU/1/17/1216/008 6 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imraldi 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 NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imraldi 40 mg za injekciju
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE

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 (PAKIRANJE BOČICE)

1. NAZIV LIJEKA

Imraldi 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 0,8 ml otopine sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije. Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju

Sadrži 2 kutije, svaka samo za jednokratnu injekciju

Sadrži 2 kutije i svaka kutija sadrži:

1 bočicu

1 sterilnu štrcaljku za injekciju

1 sterilnu iglu

1 sterilni nastavak za bočicu

2 alkoholna tupfera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvorite.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za primjenu u pedijatriji.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetla.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imraldi 40 mg

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 (PAKIRANJE BOČICE)****1. NAZIV LIJEKA**

Imraldi 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica s 0,8 ml otopine sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije. Za više podataka pogledajte 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 alkoholna tupfera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Otvorite.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za primjenu u pedijatriji

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetla.

**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

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Imraldi 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imraldi 40 mg/0,8 ml za injekciju
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

Samo za jednokratnu primjenu

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA ŠTRCALJKA)****1. NAZIV LIJEKA**

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka s 0,4 ml otopine sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, sukcinatna kiselina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinklorid hidrat, manitol, polisorbit 20 i voda za injekcije.
Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 alkoholna tupfera

2 napunjene štrcaljke
2 alkoholna tupfera

4 napunjene štrcaljke
4 alkoholna tupfera

6 napunjenih štrcaljki
6 alkoholnih tupfera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte skidati štitnik za iglu prije nego budete spremni za injiciranje.
Otvorite.

Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvajte u vanjskoj kutiji zaštićenu od svjetla.

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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/010 1 napunjena štrcaljka
EU/1/17/1216/011 2 napunjene štrcaljke
EU/1/17/1216/012 4 napunjene štrcaljke
EU/1/17/1216/013 6 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imraldi 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 NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imraldi 40 mg za injekciju
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

40 mg/0,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (NAPUNJENA BRIZGALICA)****1. NAZIV LIJEKA**

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica s 0,4 ml otopine sadrži 40 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, sukcinatna kiselina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinklorid hidrat, manitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije.
Za više podataka pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
2 alkoholna tupfera

2 napunjene brizgalice
2 alkoholna tupfera

4 napunjene brizgalice
4 alkoholna tupfera

6 napunjenih brizgalica
6 alkoholnih tupfera

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Nemojte skidati štitnik za iglu prije nego budete spremni za injiciranje.
Napunjena brizgalica nema tipku za okidanje.

Otvorite.

Za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Brizgalicu čuvajte u vanjskoj kutiji zaštićenu od svjetla.

**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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

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

EU/1/17/1216/014 1 napunjena brizgalica
EU/1/17/1216/015 2 napunjene brizgalice
EU/1/17/1216/016 4 napunjene brizgalice
EU/1/17/1216/017 6 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imraldi 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 NAPUNJENE BRIZGALICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Imraldi 40 mg za injekciju
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

40 mg/0,4 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab

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 dati i karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe sve vrijeme dok traje liječenje i još 4 mjeseca nakon što ste Vi (ili Vaše dijete) primili posljednju injekciju lijeka Imraldi.
- 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 Imraldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi
3. Kako primjenjivati lijek Imraldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Imraldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Imraldi i za što se koristi

Imraldi sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav organizma.

Imraldi je namijenjen za liječenje:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- ankilozantnog spondilitisa,
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa,
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar lijeka Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu na specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri ranije navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α Imraldi smanjuje upalni proces pri tim bolestima.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Imraldi je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Imraldi.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Imraldi se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Imraldi se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Ukoliko Vaš liječnik smatra da liječenje metotreksatom nije prikladno, Imraldi se može primijeniti sam.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se prvi puta javljaju obično u djetinjstvu.

Imraldi je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i 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. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan lijek Imraldi.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Imraldi je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Imraldi je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšati 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.

Imraldi je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Imraldi se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata tjelesne težine 30 kg ili više, u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale dovoljno dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis 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.

Imraldi se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Imraldi može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Imraldi 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. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Imraldi 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 će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi 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.

Imraldi je namijenjen liječenju

- 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

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Imraldi djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi

Nemojte primjenjivati lijek Imraldi

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- 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 Imraldi.

Alergijska reakcija

- Dobijete li **alergijske reakcije** sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Imraldi i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Bolujete li od **infekcije**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek Imraldi, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, ove infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Imraldi prijavljeni slučajevi **tuberkuloze**, prije nego počnete s liječenjem lijekom Imraldi, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih testova moraju se zabilježiti na Vašoj kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, ili 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 za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Infekcija povezana s putovanjem / infekcija koja se ponavlja

- Recite svome liječniku ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj **virusa hepatitisa B (HBV)**, ako imate aktivnu HBV infekciju ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Imraldi može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. 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 Imraldi. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom Imraldi. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom **kirurškom ili stomatološkom zahvatu**, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Imraldi. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od **demijelinizirajuće bolesti** (bolest koja napada izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Imraldi donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako osjetite simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena **cjepiva** sadrže oslabljene ali žive uzročnike bolesti, bakterije ili viruse, pa se ta cjepiva ne smiju primati za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Provjerite sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema kalendaru cijepljenja za njihovu dob prije započinjanja liječenja lijekom Imraldi. Ako lijek Imraldi primete 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 liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći primjenjivali lijek Imraldi kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od **blagog zatajenja srca**, a liječite se lijekom Imraldi, Vaš liječnik mora pomno nadzirati Vaš status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek Imraldi.

Vrućica, stvaranje modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete **vrućicu** koja ne prolazi, **modrice** ili ako jako lako **krvarite** ili **izgledate jako blijedo**, odmah nazovite Vašeg liječnika. Vaš liječnik možda odluči prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određenih vrsta **raka** u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Imraldi ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od **limfoma** (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih vrsta raka može se povećati ako primjenjujete lijek Imraldi. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Imraldi uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali lijek azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Imraldi uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju lijek Imraldi opaženi slučajevi **nemelanomskog raka kože**. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova područja oštećene kože ili ako postojeće tvorbe ili područja oštećene kože promijene izgled, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su slučajevi i drugačijih **oblika raka osim limfoma**. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vas.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Imraldi 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.

Djeca i adolescenti

- Ne primjenjujte lijek Imraldi djeci s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Nemojte koristiti 40 mg napunjene štrcaljke ako je preporučena doza različita od 40 mg.

Drugi lijekovi i Imraldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Imraldi se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Imraldi se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Imraldi.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.
- Imraldi 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
- Imraldi se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Imraldi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Imraldi (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Imraldi može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Imraldi može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Imraldi sadrži natrij i sorbitol

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 20 mg sorbitola u jednoj napunjenoj štrcaljki. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Imraldi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Imraldi je dostupan kao napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica samo u dozi od 40 mg. Stoga se Imraldi napunjene štrcaljke i Imraldi napunjene brizgalice ne mogu primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima su potrebne doze manje od 40 mg. Ako su potrebne drugačije doze moraju se upotrijebiti drugi oblici lijeka koji omogućuju takvo doziranje.

Imraldi se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa 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 Imraldi. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Imraldi se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Imraldi, 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 artritisom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 Imraldi 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 Imraldi 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 hidradenitisom

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 kojih 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 Imraldi 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 ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, 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 učinak, 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 u jednom danu dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, doziranje je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, Vaš liječnik Vam 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 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka Imraldi 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik 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 Imraldi 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 Imraldi 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 u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Imraldi onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Imraldi mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Imraldi se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija). Za upute za primjenu pogledajte dio 7.

Ako primijenite više lijeka Imraldi nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Imraldi češće nego što ste trebali, morate nazvati liječnika ili ljekarnika i objasniti mu da ste primijenili više lijeka nego što je potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Imraldi

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Imraldi morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Imraldi

Odluku o prekidu primjene lijeka Imraldi potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prekida 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 su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Imraldi.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **odmah potražite liječničku pomoć**:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije;
- otečeno lice, ruke ili stopala;
- otežano disanje i gutanje;
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće**:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju;
- osjećaj slabosti ili umora;
- kašalj;
- trnce;
- utrnulost;
- dvoslike;
- slabost u rukama ili nogama;
- izraslinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli;
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, uočenih 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;
- bol u abdomenu (trbuhu);
- mučnina i povraćanje;
- osip;
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu);
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis);
- kožne infekcije (uključujući upalu potkožnog tkiva i herpes zoster);
- infekcije uha;
- infekcije usne šupljine (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 bol u donjem dijelu leđa i nozi);
- smetnje vida;
- upala oka;
- upala očnog kapka i oticanje oka;
- vrtoglavica (osjećaj da se soba vrti);
- osjećaj brzog kucanja srca;
- visok krvni tlak;
- navale crvenila;
- podljev krvi (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvi);
- kašalj;
- astma;
- nedostatak zraka;
- krvarenje u probavnom sustavu;
- probavne tegobe (probavne smetnje, nadutost, žgaravica);
- bolest vraćanja kiseline iz želuca u jednjak;
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta);
- svrbež;
- osip praćen svrbežom;
- stvaranje modrica;
- upala kože (primjerice ekcem);
- lomljenje noktiju na rukama i nogama;
- povećano znojenje;
- gubitak kose;
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze;
- grčevi u mišićima;
- krv u mokraći;
- problemi sa bubrežima;

- bol u prsnoj koži;
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koja uzrokuje oteknuće 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 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 limfnog sustava (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);
- nevoljno drhtanje;
- neuropatija (oštećenje živca);
- moždani udar;
- 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);
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru);
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima;
- otežano gutanje;
- oticanje lica;
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci;
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre);
- noćno znojenje;
- ožiljci;
- abnormalno raspadanje mišića;
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava);
- isprekidan san;
- impotencija;
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž);
- teška alergijska reakcija uz šok;
- multipla skleroza;
- poremećaji živaca (kao 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);
- proboj stijenke želuca ili crijeva;

- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom);
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip);
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama;
- multiformni eritem (upalni kožni osip);
- sindrom sličan lupusu;
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidne kožne reakcije (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, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (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 bijelih krvnih stanica;
- niska razina crvenih krvnih stanica;
- povišena razina lipida u krvi;
- povišena razina enzima jetre.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina bijelih krvnih stanica;
- niska razina trombocita u krvi;
- 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 1000 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 Imraldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/ kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.

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 lijeka Imraldi može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 28 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 28 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 Imraldi sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako napunjena štrcaljka lijeka Imraldi izgleda i sadržaj pakiranja

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenj štrcaljki sadrži 0,8 ml bistre do opalescentne i bezbojne do blijedo smeđe otopine.

Imraldi je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, čvrstim štitnikom za iglu, gumenim klipom, potisnikom klipa, zaštitnim tijelom i uporištem za prste za uporabu od strane bolesnika te s 2, 2, 4, odnosno 6 alkoholnih tupfera priloženih u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft

Nizozemska

Proizvođač

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

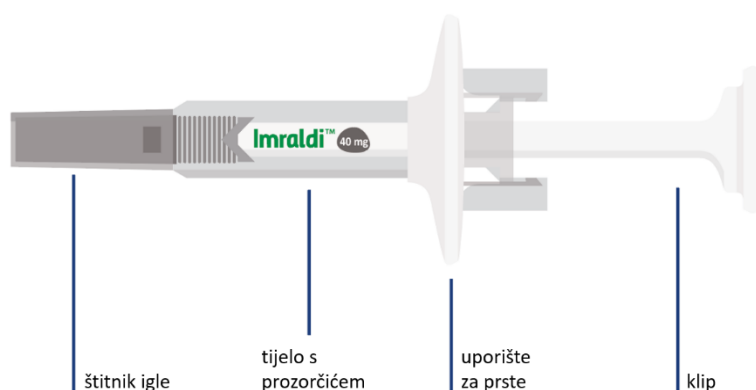
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Pažljivo slijedite ove upute i ubrzo ćete steći rutinu i sigurnost pri ubrizgavanju.

- Prije ubrizgavanja upitajte liječnika ili medicinsku sestru neka Vam pokaže kako koristiti napunjenu štrcaljku. Liječnik ili medicinska sestra moraju se uvjeriti da ste sposobni koristiti napunjenu štrcaljku na ispravan način.

Napunjena štrcaljka za jednokratno doziranje



Nakon što klip potisnete do kraja, igla će se uvući i tako će se spriječiti nehotično ozljeđivanje iglom.

Postupanje s napunjenom štrcaljkom

Čuvanje štrcaljke

- Štrcaljku čuvajte u hladnjaku, ali je nemojte zamrzavati.
- Štrcaljku držite u njenoj kutiji, zaštićenu od svjetla.
- Štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zbrinjavanje štrcaljke

- Svaku štrcaljku upotrijebite samo jedanput. Nikada nemojte ponovno koristiti istu štrcaljku.
- Iskorištenu štrcaljku bacite u posebni spremnik kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Mjere opreza

- Ako Vam štrcaljka ispadne SA štitnikom na igli, možete je upotrijebiti.
Ako Vam štrcaljka ispadne BEZ štitnika za iglu, nemojte je upotrijebiti. Igla može biti onečišćena ili oštećena.
- Oštećene štrcaljke nemojte koristiti.

Njega mjesta uštrcavanja

- Za ubrizgavanje odaberite područje s potkožnom masti:
Takva područja, kao npr. na trbuhu, su općenito najbolja mjesta za ubrizgavanje. Na njima se najlakše može učiniti kožni nabor i dobra su za ispravno ubadanje igle.
- Svaki put odaberite drugo mjesto za ubrizgavanje:
Pri tome odaberite mjesto u koje niste nedavno ubrizgavali, jer ćete tako izbjeći bolnost i modrice.
- Polako pritisnite klip:
Brzo ubrizgavanje ponekad može biti bolno. Sporim potiskivanjem klipa štrcaljke uštrcavanje može biti manje neugodno.

Kako ubrizgavati pomoću napunjene štrcaljke

1. Uzmite pribor



Napunjenu štrcaljku i alkoholne tupfere stavite na čistu, suhu površinu.

- Ne zaboravite oprati ruke!
- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

2. Pričekajte 15-30 minuta



Pričekajte 15-30 minuta da se napunjena štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu, jer to pomaže u smanjivanju boli pri ubrizgavanju.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

3. Pregledajte lijek i rok valjanosti

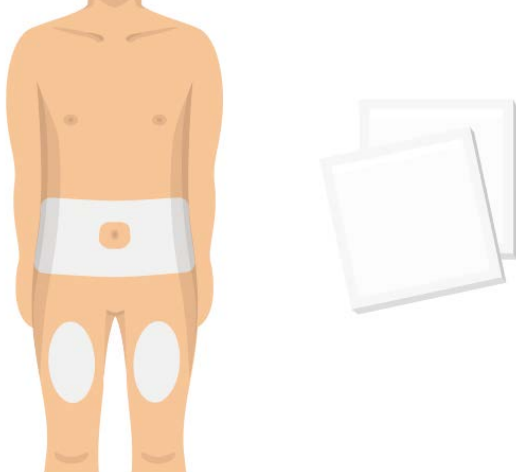


Uvijek provjerite je li lijek bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, bez čestica i je li mu istekao rok trajanja. Ako lijek nije bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, nije bez čestica ili mu je rok trajanja istekao, nemojte ga primijeniti.

Možete primijetiti 1 ili više mjehurića zraka, i to je u redu. Nema ga potrebe ukloniti.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

4. Odaberite mjesto ubrizgavanja i očistite kožu

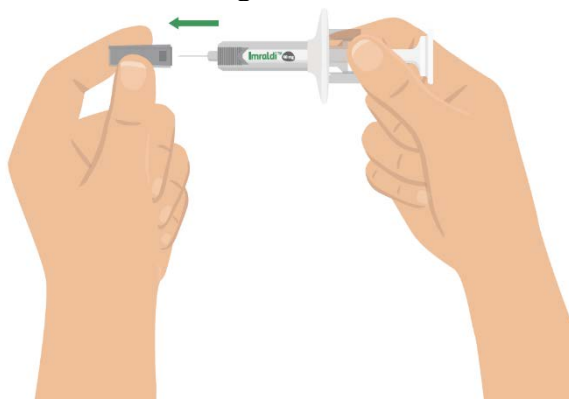


Odaberite mjesto ubrizgavanja na tijelu. Najbolja mjesta su na trbuhu (osim područja oko pupka) i na bedrima.

Mjesto ubrizgavanja očistite alkoholnim tupferom. To područje više nemojte dodirivati prije ubrizgavanja.

- Izbjegavajte mjesta na koži koja su bolna, imaju modrice, ožiljke, ljuskaju se ili imaju crvene mrlje.

5. Skinite štitnik igle

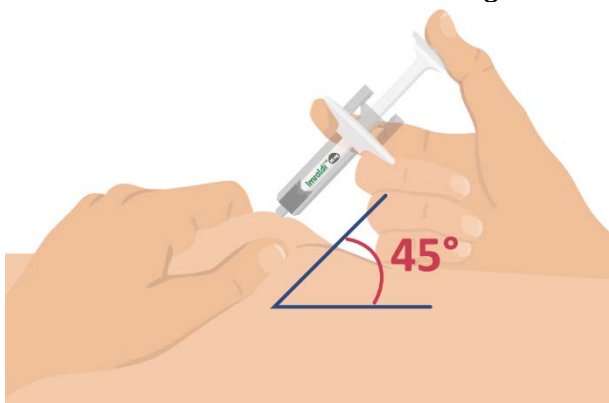


Pažljivo skinite štitnik s igle.

Normalno je vidjeti nekoliko kapljica tekućine kako izlazi iz igle.

Ako štitnik s igle skinete prije nego ste spremni za ubrizgavanje, **nemojte ga vraćati na iglu**. Tako možete saviti ili oštetiti iglu. Možete se nehotice ubosti ili uzalud potrošiti lijek.

6. Učinite nabor na koži i ubodite iglu



Nježno prstima učinite nabor na koži i ubodite iglu čitavom dužinom pod kutom od otprilike 45 stupnjeva.

7. Potisnite klip do kraja



Pridržavajući štrcaljku u mjestu potisnite klip do kraja. Zatim maknite palac i omogućite da se igla uvuče u tijelo štrcaljke.

8. Uklonite štrcaljku i bacite je

Primili ste dozu ako...

- ✓ je igla uvučena
- ✓ je klip pritisnut do kraja
- ✓ lijek nije iscurio (jedna kapljica je u redu)



Povucite štrcaljku iz kože.

Nakon injiciranja lijeka Imraldi, provjerite je li igla uvučena i odmah bacite iskorištenu štrcaljku u za to namijenjeni spremnik prema uputama liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

- Niste sigurni da ste primili svoju dozu? Nazovite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

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 dati i karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe sve vrijeme dok traje liječenje i još 4 mjeseca nakon što ste Vi (ili Vaše dijete) primili posljednju injekciju lijeka Imraldi.
- 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 Imraldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi
3. Kako primjenjivati lijek Imraldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Imraldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Imraldi i za što se koristi

Imraldi sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav organizma.

Imraldi je namijenjen za liječenje:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- ankilozantnog spondilitisa,
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa,
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar lijeka Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu na specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri ranije navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α Imraldi smanjuje upalni proces pri tim bolestima.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Imraldi je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Imraldi.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Imraldi se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Imraldi se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Ukoliko Vaš liječnik smatra da liječenje metotreksatom nije prikladno, Imraldi se može primijeniti sam.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se prvi puta javljaju obično u djetinjstvu.

Imraldi je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i 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. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan lijek Imraldi.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Imraldi je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Imraldi je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšati 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.

Imraldi je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Imraldi se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata tjelesne težine 30 kg ili više, u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale dovoljno dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis 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.

Imraldi se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina. Imraldi može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Imraldi 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. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Imraldi 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 će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi 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.

Imraldi je namijenjen liječenju

- 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

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Imraldi djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi

Nemojte primjenjivati lijek Imraldi

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- 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 Imraldi.

Alergijska reakcija

- Dobijete li **alergijske reakcije** sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Imraldi i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Bolujete li od **infekcije**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primате lijek Imraldi, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, ove infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Imraldi prijavljeni slučajevi **tuberkuloze**, prije nego počnete s liječenjem lijekom Imraldi, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih testova moraju se zabilježiti na Vašoj kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, ili 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 za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Infekcija povezana s putovanjem / infekcija koja se ponavlja

- Recite svome liječniku ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj **virusa hepatitisa B (HBV)**, ako imate aktivnu HBV infekciju ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Imraldi može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. 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 Imraldi. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite

lijekom Imraldi. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom **kirurškom ili stomatološkom zahvatu**, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Imraldi. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od **demijelinizirajuće bolesti** (bolest koja napada izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Imraldi donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako osjetite simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena **cjepiva** sadrže oslabljene ali žive uzročnike bolesti, bakterije ili viruse, pa se ta cjepiva ne smiju primati za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Provjerite sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema kalendaru cijepljenja za njihovu dob prije započinjanja liječenja lijekom Imraldi. Ako lijek Imraldi primete 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 liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći primjenjivali lijek Imraldi kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od **blagog zatajenja srca**, a liječite se lijekom Imraldi, Vaš liječnik mora pomno nadzirati Vaš status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek Imraldi.

Vrućica, stvaranje modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete **vrućicu** koja ne prolazi, **modrice** ili ako jako lako **krvarite** ili **izgledate jako blijedo**, odmah nazovite Vašeg liječnika. Vaš liječnik možda odluči prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određenih vrsta **raka** u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Imraldi ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od **limfoma** (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih vrsta raka može se povećati ako primjenjujete lijek Imraldi. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Imraldi uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali lijek azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Imraldi uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju lijek Imraldi opaženi slučajevi **nemelanomskog raka kože**. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova područja oštećene kože ili ako postojeće tvorbe ili područja oštećene kože promijene izgled, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su slučajevi i drugačijih **oblika raka osim limfoma**. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vas.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Imraldi 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.

Djeca i adolescenti

- Ne primjenjujte lijek Imraldi djeci s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Nemojte koristiti 40 mg napunjene brizgalice ako je preporučena doza različita od 40 mg.

Drugi lijekovi i Imraldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Imraldi se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Imraldi se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija lijekova Imraldi i anakinra ili abatacept se ne preporučuje, na temelju mogućeg povećanog rizika od infekcije, uključujući teške infekcije i druge potencijalne farmakološke interakcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Imraldi.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.
- Imraldi 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.
- Imraldi se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Imraldi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Imraldi (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“)

Upravljanje vozilima i strojevima

Imraldi može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Imraldi može se javiti osjećaj da se prostori vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Imraldi sadrži natrij i sorbitol

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 20 mg sorbitola u jednoj napunjenoj brizgalici. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite određene šećere, obratite se liječniku prije nego uzmete ovaj lijek.

Natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Imraldi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Imraldi je dostupan kao napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica samo u dozi od 40 mg. Stoga se Imraldi napunjene štrcaljke i Imraldi napunjene brizgalice ne mogu primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima su potrebne doze manje od 40 mg. Ako su potrebne drugačije doze moraju se upotrijebiti drugi oblici lijeka koji omogućuju takvo doziranje.

Imraldi se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa 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 Imraldi. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Imraldi se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Imraldi, 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 artritisom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš

liječnik. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 Imraldi 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 Imraldi 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 hidradenitisom

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 kojih 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 dozom 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 Imraldi 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 ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, 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 učinak, 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 nije dovoljno djelotvorna, Vaš liječnik Vam 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 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka Imraldi 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 nije dovoljno djelotvorna, 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 Imraldi 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 Imraldi 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 u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Imraldi onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Imraldi mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Imraldi se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija). Za upute za primjenu pogledajte dio 7.

Ako primijenite više lijeka Imraldi nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Imraldi češće nego što ste trebali, morate nazvati liječnika ili ljekarnika i objasniti mu da ste primijenili više lijeka nego što je potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Imraldi

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Imraldi morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Imraldi

Odluku o prekidu primjene lijeka Imraldi potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prekida 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 su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Imraldi.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **odmah potražite liječničku pomoć**:

- težak osip, koprivnjača ili druge znakove alergijske reakcije;
- otečeno lice, ruke ili stopala;
- otežano disanje i gutanje;
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće**:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju;
- osjećaj slabosti ili umora;
- kašalj;
- trnce;
- utrnulost;
- dvoslike;
- slabost u rukama ili nogama;
- izraslinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli;
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojenih nuspojava, uočenih 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;
- bol u abdomenu (trbuhu);
- mučnina i povraćanje;
- osip;
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu);
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis);
- kožne infekcije (uključujući upalu potkožnog tkiva i herpes zoster);
- infekcije uha;
- infekcije usne šupljine (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 bol u donjem dijelu leđa i nozi);
- smetnje vida;
- upala oka;
- upala očnog kapka i oticanje oka;
- vrtoglavica (osjećaj da se soba vrti);
- osjećaj brzog kucanja srca;
- visok krvni tlak;
- navale crvenila;
- podljev krvi (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvi);
- kašalj;
- astma;
- nedostatak zraka;
- krvarenje u probavnom sustavu;
- probavne tegobe (probavne smetnje, nadutost, žgaravica);
- bolest vraćanja kiseline iz želuca u jednjak;
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta);
- svrbež;
- osip praćen svrbežom;
- stvaranje modrica;
- upala kože (primjerice ekcem);
- lomljenje noktiju na rukama i nogama;
- povećano znojenje;
- gubitak kose;

- nova pojava ili pogoršanje psorijaze;
- grčevi u mišićima;
- krv u mokraći;
- problemi sa bubrežima;
- bol u prsnom košu;
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koja uzrokuje oteknuće zahvaćenog tkiva);
- vrućica;
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica;
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- oportunističke 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 limfnog sustava (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);
- nevoljno drhtanje;
- neuropatija (oštećenje živca),
- moždani udar;
- 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);
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru);
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima;
- otežano gutanje;
- oticanje lica;
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci;
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre);
- noćno znojenje;
- ožiljci;
- abnormalno raspadanje mišića;
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava);
- isprekidan san;
- impotencija;
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž);
- teška alergijska reakcija uz šok;
- multipla skleroza;

- poremećaji živaca (kao 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);
- proboј stijenke želuca ili crijeva;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom);
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip);
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama;
- multiformni eritem (upalni kožni osip);
- sindrom sličan lupusu;
- angioedem (lokalizirano oticanje kože);
- lihenoidne kožne reakcije (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, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (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 bijelih krvnih stanica;
- niska razina crvenih krvnih stanica;
- povišena razina lipida u krvi;
- povišena razina enzima jetre.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina bijelih krvnih stanica;
- niska razina trombocita u krvi;
- 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 1000 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 Imraldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/ kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.

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 lijeka Imraldi može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najviše do 28 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 28 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 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 Imraldi sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako napunjena brizgalica lijeka Imraldi izgleda i sadržaj pakiranja

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici sadrži 0,8 ml bistre do opalescentne i bezbojne do blijedo smeđe otopine.

Imraldi je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 4 ili 6 napunjenih brizgalica koje sadrže napunjenu štrcaljku (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, čvrstim štitnikom za iglu i gumenim klipom za uporabu od strane bolesnika te s 2, 2, 4 odnosno 6 alkoholnih tupfera priloženih u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvođač

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o

Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland Icepharma hf.

Biogen Idec Limited (UK)

Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

România

Ewopharma Romania SRL

Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.

Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

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>.

7. Upute za primjenu

Pažljivo slijedite ove upute i ubrzo ćete steći rutinu i sigurnost pri ubrizgavanju.

- Prije ubrizgavanja upitajte liječnika ili medicinsku sestru neka Vam pokaže kako koristiti napunjenu brizgalicu. Liječnik ili medicinska sestra moraju se uvjeriti da ste sposobni koristiti napunjenu brizgalicu na ispravni način.

Napunjena brizgalice za jednokratno doziranje



Na napunjenoj brizgalici nema tipke za okidanje

Igla je skrivena ispod zelene baze. Kada napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnete na kožu ubrizgavanje će započeti automatski.

Postupanje s napunjenom brizgalicom

Čuvanje brizgalice

- Brizgalicu čuvajte u hladnjaku, ali je nemojte zamrzavati.
- Brizgalicu držite u njenoj kutiji, zaštićenu od svjetla.
- Brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zbrinjavanje brizgalice

- Svaku brizgalicu upotrijebite samo jedanput. Nikada nemojte ponovno koristiti istu brizgalicu.
- Iskorištenu brizgalicu bacite u posebni spremnik kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Mjere opreza

- Ako Vam brizgalice ispadne SA štitnikom na igli, možete je upotrijebiti. Ako Vam brizgalice ispadne BEZ štitnika za iglu, nemojte je upotrijebiti. Igla može biti onečišćena ili oštećena.
- Oštećene brizgalice nemojte koristiti.

Njega mjesta ubrizgavanja

- Za ubrizgavanje odaberite područje s potkožnom masti: Takva područja, kao npr. na trbuhu, su općenito najbolja mjesta za ubrizgavanje. Mjesta s potkožnom masti su dobra za ispravno ubadanje igle.
- Svaki put odaberite drugo mjesto za ubrizgavanje: Pri tome odaberite mjesto u koje niste nedavno ubrizgavali, jer ćete tako izbjeći bolnost i modrice.

Kako ubrizgavati pomoću napunjene brizgalice

1. Uzmite pribor



Napunjenu brizgalicu i alkoholne tupfere stavite na čistu, suhu površinu.

- Ne zaboravite oprati ruke!
- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

2. Pričekajte 15-30 minuta



Pričekajte 15-30 minuta da se napunjena brizgalica zagrije na sobnu temperaturu, jer to pomaže u smanjivanju boli pri ubrizgavanju.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

3. Pregledajte lijek i rok valjanosti

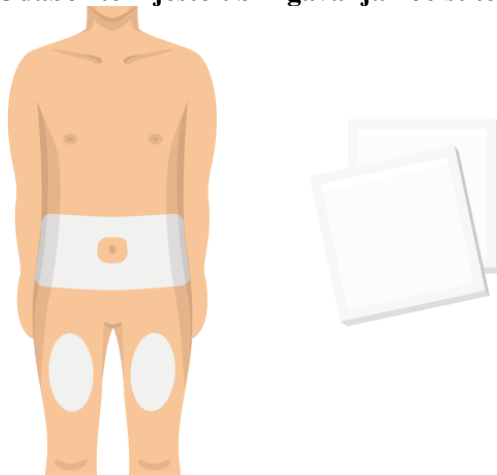


Uvijek provjerite je li lijek bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, bez čestica i je li mu istekao rok trajanja. Ako lijek nije bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, nije bez čestica ili mu je rok trajanja istekao, nemojte ga primijeniti.

Možete primijetiti 1 ili više mjehurića zraka, i to je u redu. Nema ga potrebe ukloniti.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

4. Odaberite mjesto ubrizgavanja i očistite kožu

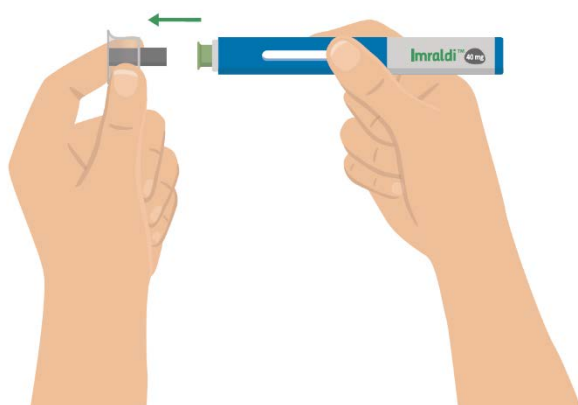


Odaberite mjesto ubrizgavanja na tijelu. Najbolja mjesta su na trbuhu (osim područja oko pupka) i na bedrima.

Mjesto ubrizgavanja očistite alkoholnim tupferom. To područje više nemojte dodirivati prije ubrizgavanja.

- Izbjegavajte mjesta na koži koja su bolna, imaju modrice, ožiljke, ljuskaju se ili imaju crvene mrlje.

5. Skinite prozirni štitnik igle

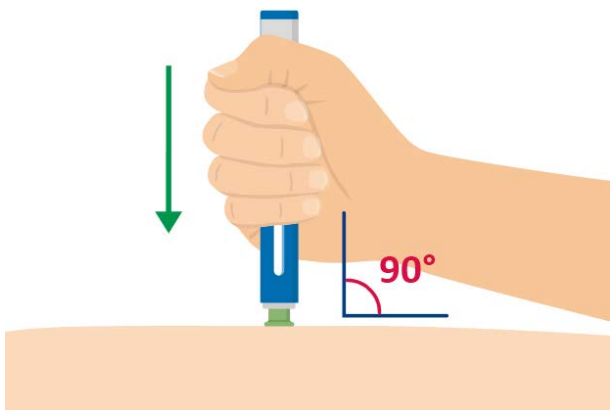


Pažljivo s brizgalice skinite prozirni štitnik igle s metalnim središtem.

Normalno je vidjeti nekoliko kapljica tekućine kako izlazi iz igle.

Ako štitnik s igle skinete prije nego ste spremni za ubrizgavanje, **nemojte ga vraćati na iglu**. Tako možete saviti ili oštetiti iglu. Možete se nehotice ubosti ili uzalud potrošiti lijek.

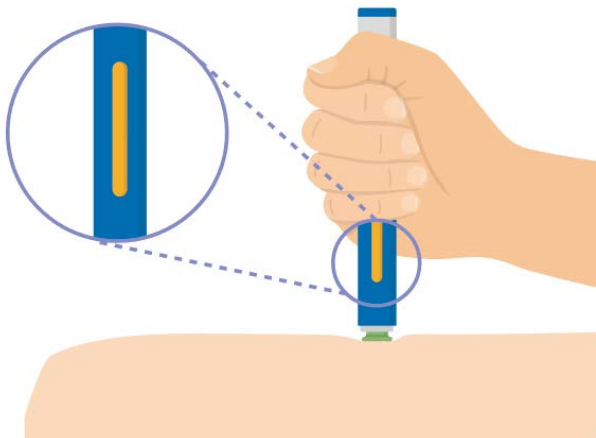
6. Stavite zelenu bazu na mjesto ubrizgavanja, pritisnite prema dolje i držite



Stavite zelenu bazu uspravno (pod kutem od 90 stupnjeva) na kožu, čvrsto pritisnite cijelu napunjenu brizgalicu prema dolje kako bi započelo ubrizgavanje.

- Kada pritisnete prema dolje ubrizgavanje počinje. Možete čuti prvi klik.

7. Nastavite držati u tom položaju



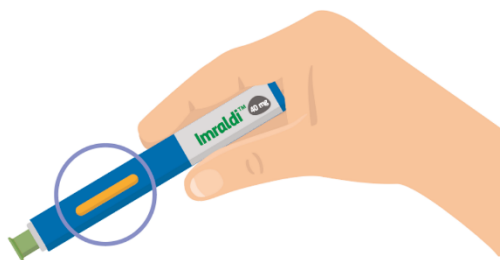
Brizgalicu držite pritisnutu na kožu sve dok žuti indikator ne ispuni prozorčić za prikaz lijeka i prestane se pomicati.

- Nakon nekoliko sekundi možete čuti drugi klik.

8. Provjerite da je ubrizgavanje dovršeno i bacite

Primili ste dozu ako...

- ✓ je „cijeli“ prozorčić žut
- ✓ lijek nije iscurio
(jedna kapljica je u redu)



Nakon ubrizgavanja lijeka Imraldi, provjerite je li cijeli prozorčić za prikaz lijeka žut.

Bacite iskorištenu brizgalicu u za to namijenjeni spremnik prema uputama liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

- Niste sigurni da ste primili svoju dozu? Nazovite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imraldi 40 mg/0,8 ml otopina za injekciju adalimumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek svome djetetu jer sadrži važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati i karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije nego Vaše dijete primi lijek Imraldi i za vrijeme liječenja Vašeg djeteta lijekom Imraldi. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe ili kod djeteta sve vrijeme dok traje liječenje i još 4 mjeseca nakon što Vaše dijete primi posljednju injekciju lijeka Imraldi.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki znakovima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod svoga djeteta, potrebno je obavijestiti djetetovog 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 Imraldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi lijek Imraldi
3. Kako primjenjivati lijek Imraldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Imraldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Imraldi i za što se koristi

Imraldi sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav organizma.

Imraldi je namijenjen za liječenje:

- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- plak psorijaze u djece,
- gnojnog hidradenitisa adolescenata,
- Crohnove bolesti u djece,
- ulceroznog kolitisa u djece,
- uveitisa u djece.

Djelatna tvar lijeka Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu na specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri ranije navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α Imraldi smanjuje upalni proces pri tim bolestima.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se prvi puta javljaju obično u djetinjstvu.

Imraldi je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa i artritisa povezanog s entezitisom. Moguće je da će bolesnicima prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijekom bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan lijek Imraldi.

Plak psorijaza u djece

Plak psorijaza je upalna kožna bolest koja uzrokuje crvene, perutave, krastave mrlje na koži prekrivene srebrnatim 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.

Imraldi je namijenjen liječenju teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina, u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale dovoljno dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis 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.

Imraldi se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Imraldi može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Crohnova bolest u djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Imraldi je indiciran za liječenje Crohnove bolesti u djece u dobi od 6 do 17 godina. Bolesnicima prethodno mogu biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma bolesti, bolesnicima će biti propisan lijek Imraldi.

Ulcerozni kolitis u djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva. Imraldi 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 Imraldi.

Uveitis u djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

Imraldi je namijenjen liječenju djece u dobi od 2 i više godina s kroničnim nezaraznim uveitisom kod kojega upala zahvaća prednji dio oka. Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Imraldi djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi lijek Imraldi

Nemojte primjenjivati lijek Imraldi

- 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 tuberkulozu (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“). Ako Vaše dijete ima simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- Ako Vaše dijete boluje od umjerenog ili teškog zatajenja srca. Ako je bolovalo ili boluje od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete liječniku (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se djetetovom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Imraldi.

Alergijska reakcija

- Dobije li Vaše dijete **alergijske reakcije** sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Imraldi i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Boluje li Vaše dijete od **infekcije**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok prima lijek Imraldi, Vaše dijete može biti podložnije infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako je Vašem djetetu smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, ove infekcije mogu biti opasne po život. Ako kod svog djeteta primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Imraldi prijavljeni slučajevi **tuberkuloze**, prije nego počne s liječenjem Vašeg djeteta lijekom Imraldi, liječnik će provjeriti ima li ono znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih testova moraju se zabilježiti na djetetovoj kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete je li dijete ikada bolovalo od tuberkuloze, ili je li bilo u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Tuberkuloza se može razviti tijekom liječenja čak i ako je dijete primilo preventivnu terapiju za tuberkulozu. Jave li se za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Infekcija povezana s putovanjem / infekcija koja se ponavlja

- Recite svome liječniku ako je Vaše dijete boravilo ili putovalo u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako je Vaše dijete ranije bolovalo od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako je Vaše dijete nositelj **virusa hepatitisa B (HBV)**, ako ima aktivnu HBV infekciju ili mislite da bi se moglo zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti ima li Vaše dijete HBV. Imraldi može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. 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 zahvati

- Ako se Vaše dijete mora podvrgnuti kakvom **kirurškom ili stomatološkom zahvatu**, recite svom liječniku da prima lijek Imraldi. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako Vaše dijete boluje ili oboli od **demijelinizirajuće bolesti** (bolest koja napada izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smije li početi ili nastaviti primati lijek Imraldi donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako Vaše dijete osjeti simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena **cjepiva** sadrže oslabljene ali žive uzročnike bolesti, bakterije ili viruse, pa se ta cjepiva ne smiju primati za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Provjerite sa svojim liječnikom prije nego Vaše dijete primi bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema kalendaru cijepljenja za njihovu dob prije započinjanja liječenja lijekom Imraldi. Ako lijek Imraldi primete 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 liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći primjenjivali lijek Imraldi kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Boluje li Vaše dijete od **blagog zatajenja srca**, a liječi se lijekom Imraldi, Vaš liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca Vašeg djeteta. Ako je Vaše dijete bolovalo ili boluje od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se kod Vašeg djeteta novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li Vaše dijete primiti lijek Imraldi.

Vrućica, stvaranje modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako Vaše dijete dobije **vrućicu** koja ne prolazi, **modrice** ili ako jako lako **krvari** ili **izgleda jako blijedo**, odmah nazovite svog liječnika. Vaš liječnik možda odluči prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određenih vrsta **raka** u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Imraldi ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od **limfoma** (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštano srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih vrsta raka može se povećati ako Vaše dijete prima lijek Imraldi. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Imraldi uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali lijek azatioprin ili

merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Imraldi Vaše dijete uzima azatioprin ili merkaptopurin.

- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju lijek Imraldi opaženi slučajevi **nemelanomskog raka kože**. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova područja oštećene kože ili ako postojeće tvorbe ili područja oštećene kože promijene izgled, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su slučajevi i drugačijih **oblika raka osim limfoma**. Ako Vaše dijete boluje od KOPB-a , provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vaše dijete.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Imraldi 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 Imraldi

Obavijestite djetetovog liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Imraldi se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Imraldi se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Imraldi.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.
- Imraldi 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
- Imraldi se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primete lijek Imraldi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.

Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Imraldi (za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Imraldi može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Imraldi može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Imraldi sadrži natrij i sorbitol

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 20 mg sorbitola u jednoj bočici. Ako Vam je djetetov liječnik rekao da Vaše dijete ne podnosi neke šećere, obratite se liječniku prije nego primijenite ovaj lijek.

Natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Imraldi

Uvijek primijenite ovaj lijek svome djetetu točno onako kako Vam je rekao djetetov liječnik ili ljekarnik. Provjerite s djetetovim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni, trebate dodatne informacije ili imate dodatna pitanja. Liječnik može propisati drugu dozu lijeka Imraldi ako vaše dijete treba drugačiju dozu.

Djeca i adolescenti s poliartrikularnim 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je 40 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi 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 ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, 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.

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, djetetov liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u 1 danu) i zatim 40 mg nakon dva tjedna.

Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, djetetov 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, djetetov liječnik može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao 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 nije dovoljno djelotvorna, djetetov 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je 20 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Djetetov liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Imraldi se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija). Za upute za primjenu pogledajte dio 7.

Ako primijenite više lijeka Imraldi nego što ste trebali

Ako slučajno ubrizgate veću količinu tekućine lijeka Imraldi nego što ste trebali, ili lijek Imraldi ubrizgate češće, morate nazvati djetetovog liječnika ili ljekarnika i objasniti mu da je dijete primilo više lijeka nego što je potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka ili bočicu uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako primijenite manje lijeka Imraldi nego što ste trebali

Ako slučajno ubrizgate manju količinu tekućine lijeka Imraldi nego što ste trebali, ili lijek Imraldi ubrizgate rjeđe, morate nazvati djetetovog liječnika ili ljekarnika i objasniti mu da je dijete primilo manju količinu. Vanjsko pakiranje lijeka ili bočicu uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Imraldi

Zaboravite li primijeniti injekciju svome djetetu, sljedeću dozu lijeka Imraldi morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Imraldi

Odluku o prekidu primjene lijeka Imraldi potrebno je raspraviti s djetetovim liječnikom. Simptomi se Vašem djetetu mogu vratiti nakon prekida 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 su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Imraldi.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **odmah potražite liječničku pomoć**:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije;
- otečeno lice, ruke ili stopala;
- otežano disanje i gutanje;
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće**:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju;
- osjećaj slabosti ili umora;
- kašalj;
- trnce;
- utrnulost;
- dvoslike;
- slabost u rukama ili nogama;
- izraslinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli;
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojenih nuspojava, uočenih 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;
- bol u abdomenu (trbuhu);
- mučnina i povraćanje;
- osip;
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu);
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis);
- kožne infekcije (uključujući upalu potkožnog tkiva i herpes zoster);
- infekcije uha;
- infekcije usne šupljine (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 bol u donjem dijelu leđa i nozi);
- smetnje vida;
- upala oka;
- upala očnog kapka i oticanje oka;
- vrtoglavica (osjećaj da se soba vrti);
- osjećaj brzog kucanja srca;
- visok krvni tlak;
- navale crvenila;
- podljev krvi (čvrsta otekлина sa zgrušanom krvi);
- kašalj;
- astma;
- nedostatak zraka;
- krvarenje u probavnom sustavu;
- probavne tegobe (probavne smetnje, nadutost, žgaravica);
- bolest vraćanja kiseline iz želuca u jednjak;
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta);
- svrbež;
- osip praćen svrbežom;
- stvaranje modrica;
- upala kože (primjerice ekcem);
- lomljenje noktiju na rukama i nogama;

- povećano znojenje;
- gubitak kose;
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze;
- grčevi u mišićima;
- krv u mokraći;
- problemi sa bubrežima;
- bol u prsnoj koži;
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koja uzrokuje oteknuće 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 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 limfnog sustava (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);
- nevoljno drhtanje;
- neuropatija (oštećenje živca);
- moždani udar;
- 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);
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru);
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima;
- otežano gutanje;
- oticanje lica;
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci;
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre);
- noćno znojenje;
- ožiljci;
- abnormalno raspadanje mišića;
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava);
- isprekidani san;
- impotencija;
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštano srž);
- teška alergijska reakcija uz šok;

- multipla skleroza;
- poremećaji živaca (kao 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);
- proboј stijenke želuca ili crijeva;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom);
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip);
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama;
- multiformni eritem (upalni kožni osip);
- sindrom sličan lupusu;
- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidne kožne reakcije (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, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (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 bijelih krvnih stanica;
- niska razina crvenih krvnih stanica;
- povišena razina lipida u krvi;
- povišena razina enzima jetre.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina bijelih krvnih stanica;
- niska razina trombocita u krvi;
- 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 1000 osoba):

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica.

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod svoga djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetovog 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 Imraldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/ kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetla.

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 Imraldi sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab.
- Drugi sastojci su natrijev citrat, citratna kiselina hidrat, histidin, histidinklorid hidrat, sorbitol, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako lijek Imraldi izgleda i sadržaj pakiranja

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u bočici sadrži 0,8 ml bistre do opalescentne i bezbojne do blijedo smeđe otopine.

Bočica lijeka Imraldi je staklena bočica koja sadrži otopinu adalimumaba. Jedno pakiranje sadrži dvije kutije, a svaka sadrži 1 bočicu, 1 praznu sterilnu štrcaljku, 1 iglu, 1 nastavak za bočicu i 2 alkoholna tupfera.

Lijek Imraldi može biti dostupan u bočici, napunjenoj štrcaljki i/ili napunjenoj brizgalici.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvođač

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp

Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

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>.

7. Upute za primjenu

U sljedećim uputama objašnjeno je kako ubrizgati lijek Imraldi. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. U tehniku ubrizgavanja i količinu koju trebate dati djetetu uputit će Vas liječnik djeteta ili njegov/njezin pomoćnik. Ne pokušavajte dati injekciju djetetu dok niste sigurni da posve razumijete kako je prirediti i ubrizgati. Nakon primjerene obuke, injekciju možete dati sami ili 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.

Postupanje s bočicom

Čuvanje bočice

- Bočicu čuvajte u hladnjaku, ali je nemojte zamrzavati.
- Bočicu držite u njenoj kutiji, zaštićenu od svjetla.
- Bočicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zbrinjavanje bočice

- Svaku bočicu upotrijebite samo jedanput. Nikada nemojte ponovno koristiti istu bočicu ili druge komponente.
- Iskorištenu bočicu bacite u posebni spremnik kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Njega mjesta ubrizgavanja

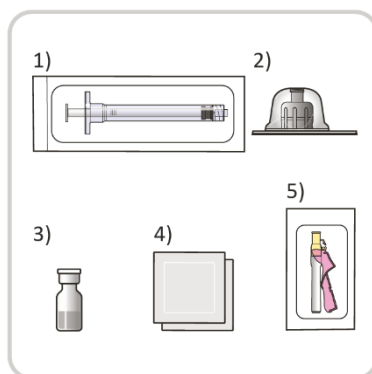
- Za ubrizgavanje odaberite područje s potkožnom masti:
Takva područja, kao npr. na trbuhu, su općenito najbolja mjesta za ubrizgavanje. Na njima se najlakše može učiniti kožni nabor i dobra su za ispravno ubadanje igle.
- Svaki put odaberite drugo mjesto za ubrizgavanje:
Pri tome odaberite mjesto u koje niste nedavno ubrizgavali, jer ćete tako izbjeći bolnost i modrice.
- Polako pritisnite klip:
Brzo ubrizgavanje ponekad može biti bolno. Sporim potiskivanjem klipa štrcaljke uštrcavanje može biti manje neugodno.

Kako ubrizgavati pomoću bočice

1) Priprema

- Budite sigurni da znate točnu količinu (volumen) potrebnu za doziranje. Ako ne znate, **STANITE** i obratite se liječniku za daljnje upute.
- Potreban Vam je poseban spremnik za otpad, kao što je spremnik za oštre predmete ili prema preporuci medicinske sestre, liječnika 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 radnu površinu postavite sljedeći pribor, no još ga **NEMOJTE** vaditi iz njihovih pojedinačnih pakiranja.

- o 1) Jednu štrcaljku od 1 ml
- o 2) Jedan nastavak za bočicu
- o 3) Jednu bočicu za injekciju lijeka Imraldi za pedijatrijsku uporabu
- o 4) Dva alkoholna tupfera
- o 5) Jednu iglu

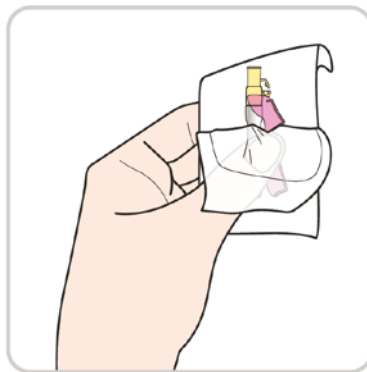


Imraldi je bistra do opalescentnam i bezbojna do blijedo smeđa tekućina. **NEMOJTE** koristiti ako tekućina nije bistra do opalescentna, bistra do blijedo smeđa ili ako sadrži čestice.

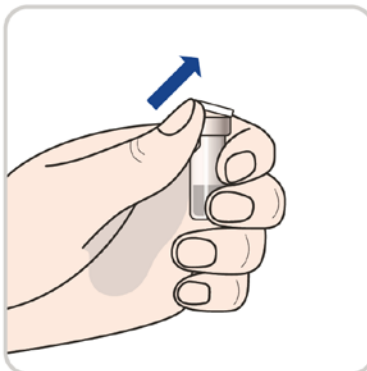
2) Priprema doze lijeka Imraldi za ubrizgavanje

Općenito rukovanje: **NE** bacajte dijelove pribora u otpad sve dok ne dovršite ubrizgavanje.

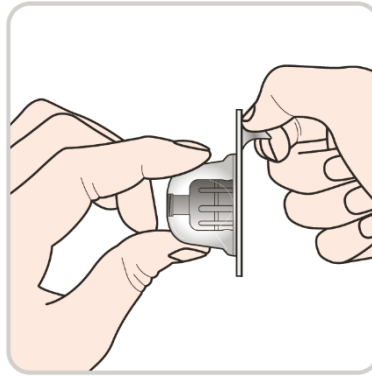
- Pripremite iglu tako da djelomično otvorite pakiranje s kraja koji je najbliži žutom spoju za štrcaljku. Pakiranje otvorite tek toliko da žuti spoj za štrcaljku bude dostupan. Odložite pakiranje tako da prozirna strana bude gore.



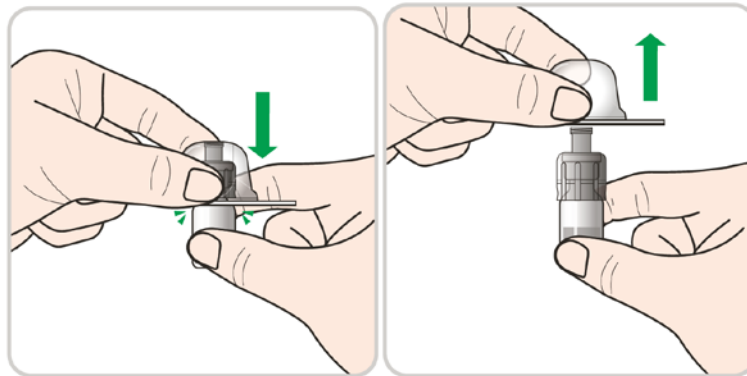
- Uklonite bijeli plastični zatvarač s bočice tako da vidite vrh čepa bočice.



- 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.



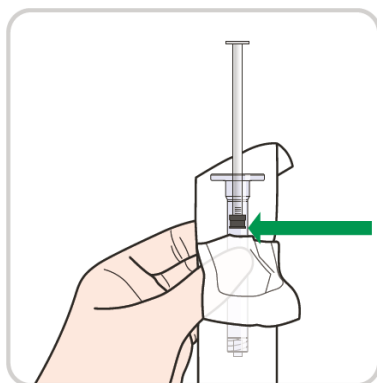
- Držite bočicu tako da je čep okrenut prema gore.
- Dok je nastavak još u prozirnom pakiranju, pričvrstite ga na čep bočice tako da ga pritisnete prema dolje sve dok nastavak ne sjedne na svoje mjesto.
- Kada ste sigurni da ste pričvrstili nastavak na bočicu, maknite pakiranje s nastavka.
- Pažljivo odložite bočicu s nastavkom na Vašu čistu radnu površinu. Pazite da ne padne. **NE** dirajte nastavak bočice.



- Pripremite štrcaljku tako da djelomično otvorite 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 bijeli klip štrcaljke do 0,1 ml preko propisane doze (primjerice, ako je propisana doza 0,5 ml, izvucite bijeli 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 bijeli klip štrcaljke u potpunosti van iz štrcaljke.

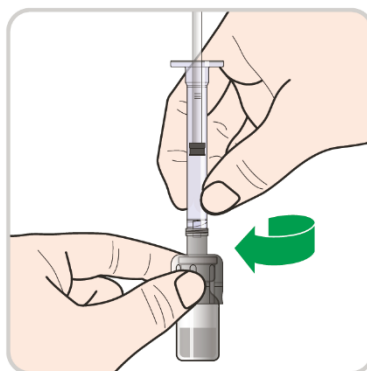
NAPOMENA:

Ako ste bijeli klip štrcaljke sasvim izvukli iz štrcaljke, bacite štrcaljku i obratite se dobavljaču lijeka Imraldi radi zamjene. **NE** pokušavajte ponovno umetnuti bijeli klip štrcaljke.

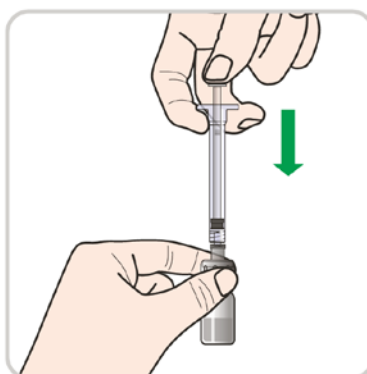


Doza + 0.1 ml

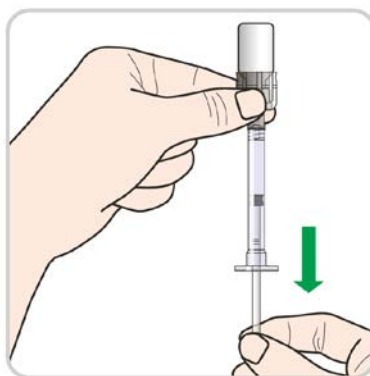
- **NE** koristite bijeli klip štrcaljke za vađenje štrcaljke iz pakiranja. Štrcaljku držite za dio s označenim volumenima i izvucite je iz pakiranja. Ni u kojem trenutku **NEMOJTE** odložiti štrcaljku.
- Dok čvrsto držite nastavak bočice, umetnite vrh štrcaljke u nastavak i jednom rukom zakrenite štrcaljku u smjeru kazaljke na satu da bude čvrsto. **NEMOJTE** previše zategnuti.



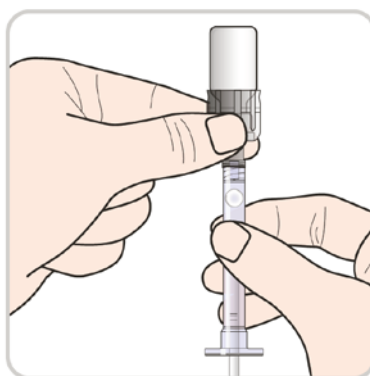
- Dok držite bočicu, stisnite klip štrcaljke do kraja. Ovaj je korak važan za pravilno doziranje. Držite bijeli klip štrcaljke pritisnutim te preokrenite bočicu i štrcaljku.



- **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 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).

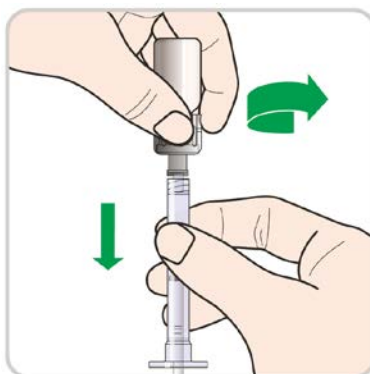


- Ako vidite zaostale mjehuriće zraka ili zračne praznine u tekućini u štrcaljki, možete ponoviti ovaj postupak do 3 puta. **NE** tresite štrcaljku.

NAPOMENA:

Ako ste bijeli klip štrcaljke sasvim izvukli iz štrcaljke, bacite štrcaljku i obratite se dobavljaču lijeka Imraldi radi zamjene. **NE** pokušavajte ponovno umetnuti bijeli klip štrcaljke u štrcaljku.

- Dok još držite štrcaljku uspravno za dio s označenim volumenima, uklonite nastavak bočice s bočicom tako što ćete odvitii 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.

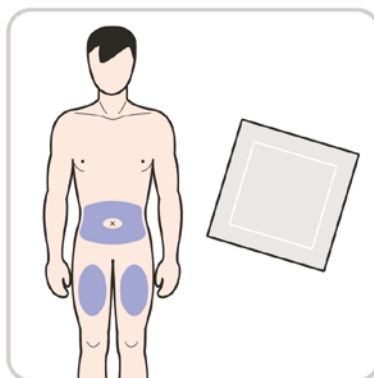
- Na primjer, ako je propisana doza 0,5 ml, **NE** gurajte bijeli klip štrcaljke preko položaja od 0,5 ml.
- Provjerite da je količina preostale tekućine u štrcaljki barem jednaka volumenu propisane doze. Ako je preostali volumen manji od propisanog, **NE** koristite štrcaljku i obratite se svom zdravstvenom radniku.
- 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 ubrizgavanja

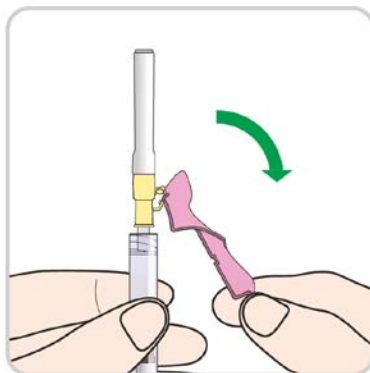
- Odaberite mjesto na bedru ili trbuhu (osim područja oko pupka). **NE** koristite isto mjesto kao za prethodnu injekciju.
- Novo mjesto ubrizgavanja treba biti udaljeno barem 3 cm od mjesta na kojem je dana prethodna injekcija.



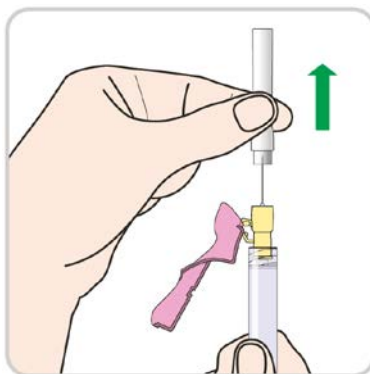
- **NEMOJTE** ubrizgavati u područja na kojima je koža osjetljiva, ima modrice, ožiljke, ljuska se ili ima crvene mrlje. Ovo može značiti da postoji infekcija te se zato obratite svom liječniku.
- Radi smanjenja mogućnosti infekcije, mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju prebrišite drugim jastučićem 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.



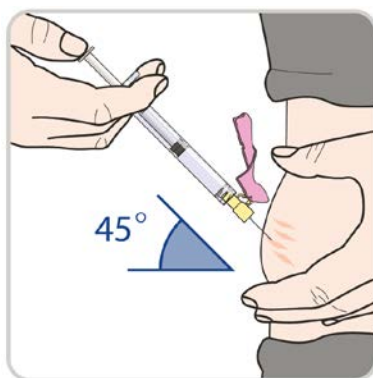
- Maknite prozirnu kapicu s igle tako što ćete je drugom rukom povući ravno prema gore.



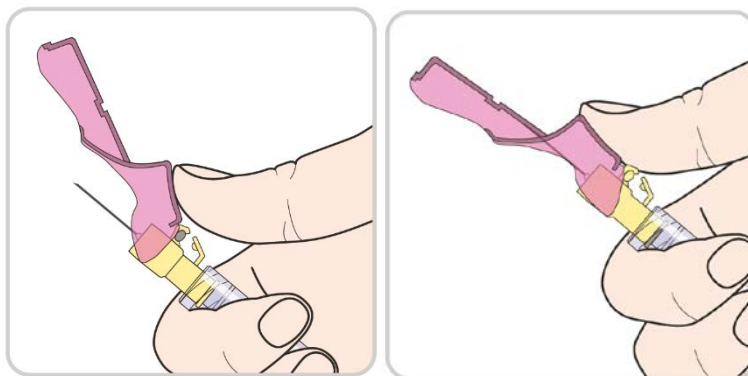
- Igla je čista.
- **NE** dirajte iglu.
- Ni u kojem trenutku **NE** odlažite štrcaljku nakon što je prozirna kapica igle skinuta.
- **NE** pokušavajte ponovno staviti prozirnu kapicu na iglu.
- Držite štrcaljku u razini očiju tako da je igla okrenuta uspravno prema gore i da jasno vidite količinu. Pazite 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 Imraldi

- 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.
- Potisnite bijeli klip štrcaljke kako biste ubrizgali otopinu lijeka sve dok štrcaljka ne bude prazna
- Kada se štrcaljka isprazni, izvadite iglu iz kože, pazeći pri tom da je zadržite pod istim kutom pod kojim ste je i uveli.



- 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) Zbrinjavanje pribora

- Potreban Vam je poseban spremnik za otpad, kao što je spremnik za oštre predmete ili prema preporuci medicinske sestre, liječnika 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

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki adalimumab

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 dati i karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe sve vrijeme dok traje liječenje i još 4 mjeseca nakon što ste Vi (ili Vaše dijete) primili posljednju injekciju lijeka Imraldi.
- 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 Imraldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi
3. Kako primjenjivati lijek Imraldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Imraldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Imraldi i za što se koristi

Imraldi sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav organizma.

Imraldi je namijenjen za liječenje:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- ankilozantnog spondilitisa,
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa,
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar lijeka Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu na specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri ranije navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α Imraldi smanjuje upalni proces pri tim bolestima.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Imraldi je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjereno do teško aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Imraldi.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Imraldi se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Imraldi se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Ukoliko Vaš liječnik smatra da liječenje metotreksatom nije prikladno, Imraldi se može primijeniti sam.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se prvi puta javljaju obično u djetinjstvu.

Imraldi je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i 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. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan lijek Imraldi.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Imraldi je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti dani drugi lijekovi. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Imraldi je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšati 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.

Imraldi je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Imraldi se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata tjelesne težine 30 kg ili više, u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale dovoljno dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis 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.

Imraldi se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Imraldi može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Imraldi 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. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Imraldi 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 će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi 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.

Imraldi je namijenjen liječenju

- 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

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Imraldi djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi

Nemojte primjenjivati lijek Imraldi

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- 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 Imraldi.

Alergijska reakcija

- Dobijete li **alergijske reakcije** sa simptomima poput stezanja u prsnoj koži, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Imraldi i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Bolujete li od **infekcije**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primete lijek Imraldi, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, ove infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Imraldi prijavljeni slučajevi **tuberkuloze**, prije nego počnete s liječenjem lijekom Imraldi, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih testova moraju se zabilježiti na Vašoj kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, ili 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 za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Infekcija povezana s putovanjem / infekcija koja se ponavlja

- Recite svome liječniku ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj **virusa hepatitisa B (HBV)**, ako imate aktivnu HBV infekciju ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Imraldi može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. 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 Imraldi. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite lijekom Imraldi. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom **kirurškom ili stomatološkom zahvatu**, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Imraldi. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od **demijelinizirajuće bolesti** (bolest koja napada izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Imraldi donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako osjetite simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena **cjepiva** sadrže oslabljene, ali žive uzročnike bolesti, bakterije ili viruse, pa se ta cjepiva ne smiju primati za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Provjerite sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema kalendaru cijepljenja za njihovu dob prije započinjanja liječenja lijekom Imraldi. Ako lijek Imraldi primete 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 liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći primjenjivali lijek Imraldi kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od **blagog zatajenja srca**, a liječite se lijekom Imraldi, Vaš liječnik mora pomno nadzirati Vaš status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek Imraldi.

Vrućica, stvaranje modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete **vrućicu** koja ne prolazi, **modrice** ili ako jako lako **krvarite** ili **izgledate jako blijedo**, odmah nazovite Vašeg liječnika. Vaš liječnik možda odluči prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određenih vrsta **raka** u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Imraldi ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od **limfoma** (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih vrsta raka može se povećati ako primjenjujete lijek Imraldi. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Imraldi uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali lijek azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Imraldi uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju lijek Imraldi opaženi slučajevi **nemelanomskog raka kože**. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova područja oštećene kože ili ako postojeće tvorbe ili područja oštećene kože promijene izgled, javite se svom liječniku.
- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su slučajevi i drugačijih **oblika raka osim limfoma**. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vas.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Imraldi 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.

Djeca i adolescenti

- Ne primjenjujte lijek Imraldi djeci s poliarтикуlarnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Nemojte koristiti 40 mg napunjene štrcaljke ako je preporučena doza različita od 40 mg.

Drugi lijekovi i Imraldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Imraldi se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Imraldi se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Imraldi.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.
- Imraldi 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
- Imraldi se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primete lijek Imraldi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Imraldi (za više informacija o cjeplivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“).

Upravljanje vozilima i strojevima

Imraldi može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Imraldi može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Imraldi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 0,4 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Imraldi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritismom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Imraldi je dostupan kao napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica samo u dozi od 40 mg. Stoga se Imraldi napunjene štrcaljke i Imraldi napunjene brizgalice ne mogu primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima su potrebne doze manje od 40 mg. Ako su potrebne drugačije doze moraju se upotrijebiti drugi oblici lijeka koji omogućuju takvo doziranje.

Imraldi se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa te u bolesnika sa psorijatičnim artritismom iznosi 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se kao pojedinačna doza svaki drugi tjedan.

Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Imraldi. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Imraldi se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Imraldi, 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 artritismom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli s artritismom 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 Imraldi 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 Imraldi 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 hidradenitisom

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 kojih 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 Imraldi 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 ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, 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 učinak, 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 u jednom danu dva uzastopna dana) i zatim 80 mg (u obliku dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) nakon dva tjedna. Nakon toga, doziranje je 40 mg svaki drugi tjedan. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, Vaš liječnik Vam 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 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka Imraldi 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik 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 Imraldi 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 navršše 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 Imraldi 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 navršše 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 u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Imraldi onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Imraldi mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Imraldi se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija). Za upute za primjenu pogledajte dio 7.

Ako primijenite više lijeka Imraldi nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Imraldi češće nego što ste trebali, morate nazvati liječnika ili ljekarnika i objasniti mu da ste primijenili više lijeka nego što je potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Imraldi

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Imraldi morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Imraldi

Odluku o prekidu primjene lijeka Imraldi potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prekida 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 su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Imraldi.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **odmah potražite liječničku pomoć**:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije;
- otečeno lice, ruke ili stopala;
- otežano disanje i gutanje;
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće**:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju;
- osjećaj slabosti ili umora;
- kašalj;
- trnce;
- utrnulost;
- dvoslike;
- slabost u rukama ili nogama;
- izraslinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli;
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, uočenih 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;
- bol u abdomenu (trbuhu);
- mučnina i povraćanje;
- osip;
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu);
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis),
- kožne infekcije (uključujući upalu potkožnog tkiva i herpes zoster);
- infekcije uha;
- infekcije usne šupljine (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 bol u donjem dijelu leđa i nozi);
- smetnje vida;
- upala oka;
- upala očnog kapka i oticanje oka;
- vrtoglavica (osjećaj da se soba vrti);
- osjećaj brzog kucanja srca;
- visok krvni tlak;
- navale crvenila;
- podljev krvi (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvi);
- kašalj;
- astma;
- nedostatak zraka;
- krvarenje u probavnom sustavu;
- probavne tegobe (probavne smetnje, nadutost, žgaravica);
- bolest vraćanja kiseline iz želuca u jednjak;
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta);
- svrbež;
- osip praćen svrbežom;
- stvaranje modrica;
- upala kože (primjerice ekcem);
- lomljenje noktiju na rukama i nogama;
- povećano znojenje;
- gubitak kose;
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze;
- grčevi u mišićima;
- krv u mokraći;
- problemi sa bubrežima;
- bol u prsnom košu;
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koja uzrokuje oteknuće 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 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 limfnog sustava (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);
- nevoljno drhtanje;
- neuropatija (oštećenje živca);
- moždani udar;
- 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);
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru);
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima;
- otežano gutanje;
- oticanje lica;
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci;
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre);
- noćno znojenje;
- ožiljci;
- abnormalno raspadanje mišića;
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava);
- isprekidan san;
- impotencija;
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž);
- teška alergijska reakcija uz šok;
- multipla skleroza;
- poremećaji živaca (kao 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);
- proboj stijenke želuca ili crijeva;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom);
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip);
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama;
- multiformni eritem (upalni kožni osip);
- sindrom sličan lupusu;

- angioedem (lokalizirano oticanje kože),
- lihenoidne kožne reakcije (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, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (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 bijelih krvnih stanica;
- niska razina crvenih krvnih stanica;
- povišena razina lipida u krvi;
- povišena razina enzima jetre.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina bijelih krvnih stanica;
- niska razina trombocita u krvi;
- 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 1000 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 Imraldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/ kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.

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 lijeka Imraldi može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 dan – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, štrcaljku morate iskoristiti u roku od 31 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 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 Imraldi sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab.
- Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, sukcinatna kiselina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinklorid hidrat, manitol, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako napunjena štrcaljka lijeka Imraldi izgleda i sadržaj pakiranja

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sadrži 0,4 ml bistre do opalescentne i bezbojne do blijedo smeđe otopine.

Imraldi je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 4 ili 6 napunjenih štrcaljki (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, čvrstim štitnikom za iglu, gumenim klipom, potisnikom klipa, zaštitnim tijelom i uporištem za prste za uporabu od strane bolesnika te s 2, 2, 4, odnosno 6 alkoholnih tupfera priloženih u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvođač

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Italia

Biogen Italia s.r.l.

Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA

Tel: + 371 68 688 158

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy

Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB

Tel: +46 8 594 113 60

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

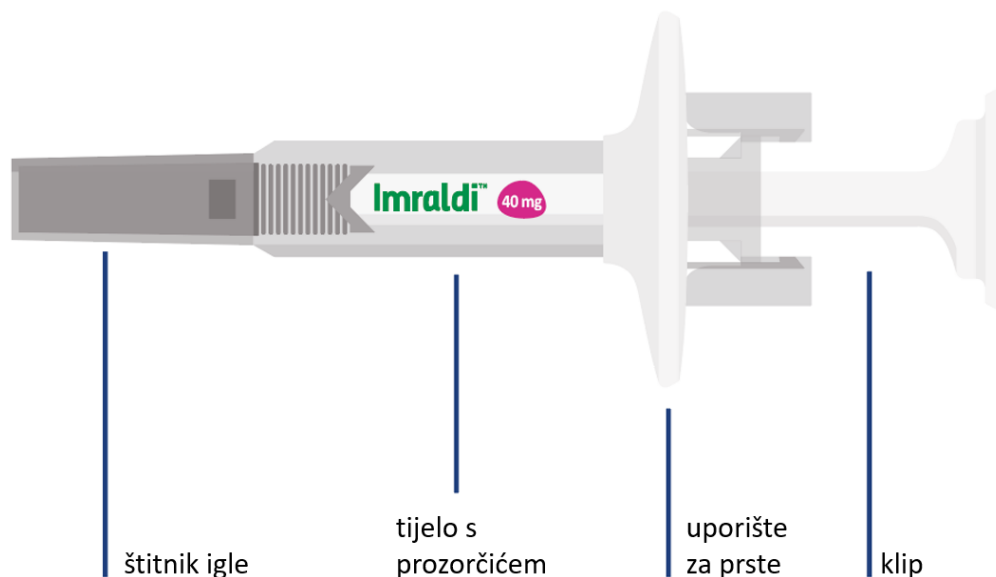
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Pažljivo slijedite ove upute i ubrzo ćete steći rutinu i sigurnost pri ubrizgavanju.

- Prije ubrizgavanja upitajte liječnika ili medicinsku sestru neka Vam pokaže kako koristiti napunjenu štrcaljku. Liječnik ili medicinska sestra moraju se uvjeriti da ste sposobni koristiti napunjenu štrcaljku na ispravan način.

Napunjena štrcaljka za jednokratno doziranje



Nakon što klip potisnete do kraja, igla će se uvući i tako će se spriječiti nehotično ozljeđivanje iglom.

Postupanje s napunjenom štrcaljkom

Čuvanje štrcaljke

- Štrcaljku čuvajte u hladnjaku, ali je nemojte zamrzavati.
- Štrcaljku držite u njenoj kutiji, zaštićenu od svjetla.
- Štrcaljku čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zbrinjavanje štrcaljke

- Svaku štrcaljku upotrijebite samo jedanput. Nikada nemojte ponovno koristiti istu štrcaljku.
- Iskorištenu štrcaljku bacite u posebni spremnik kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Mjere opreza

- Ako Vam štrcaljka ispadne SA štitnikom na igli, možete je upotrijebiti. Ako Vam štrcaljka ispadne BEZ štitnika za iglu, nemojte je upotrijebiti. Igla može biti onečišćena ili oštećena.
- Oštećene štrcaljke nemojte koristiti.

Njega mjesta uštrcavanja

- Za ubrizgavanje odaberite područje s potkožnom masti:
Takva područja, kao npr. na trbuhu, su općenito najbolja mjesta za ubrizgavanje. Na njima se najlakše može učiniti kožni nabor i dobra su za ispravno ubadanje igle.
- Svaki put odaberite drugo mjesto za ubrizgavanje:
Pri tome odaberite mjesto u koje niste nedavno ubrizgavali, jer ćete tako izbjeći bolnost i modrice.
- Polako pritisnite klip:
Brzo ubrizgavanje ponekad može biti bolno. Sporim potiskivanjem klipa štrcaljke uštrcavanje može biti manje neugodno.

Kako ubrizgavati pomoću napunjene štrcaljke

1. Uzmite pribor



Napunjenu štrcaljku i alkoholne tupfere stavite na čistu, suhu površinu.

- Ne zaboravite oprati ruke!
- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

2. Pričekajte 15-30 minuta



Pričekajte 15-30 minuta da se napunjena štrcaljka zagrije na sobnu temperaturu, jer to pomaže u smanjivanju boli pri ubrizgavanju.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

3. Pregledajte lijek i rok valjanosti

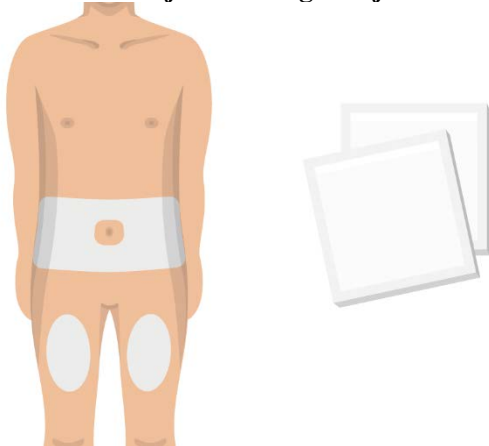


Uvijek provjerite je li lijek bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, bez čestica i je li mu istekao rok trajanja. Ako lijek nije bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, nije bez čestica ili mu je rok trajanja istekao, nemojte ga primijeniti.

Možete primijetiti 1 ili više mjehurića zraka, i to je u redu. Nema ga potrebe ukloniti.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

4. Odaberite mjesto ubrizgavanja i očistite kožu

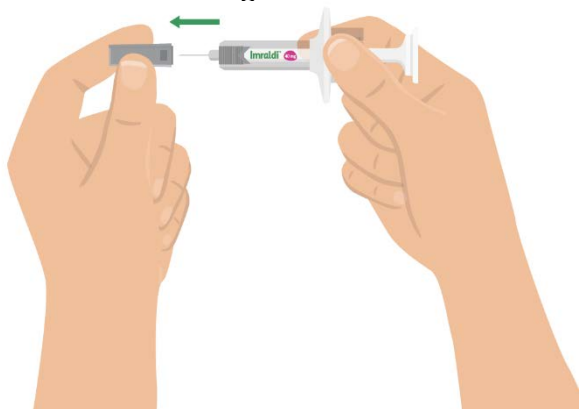


Odaberite mjesto ubrizgavanja na tijelu. Najbolja mjesta su na trbuhu (osim područja oko pupka) i na bedrima.

Mjesto ubrizgavanja očistite alkoholnim tupferom. To područje više nemojte dodirivati prije ubrizgavanja.

- Izbjegavajte mjesta na koži koja su bolna, imaju modrice, ožiljke, ljuskaju se ili imaju crvene mrlje.

5. Skinite štitnik igle

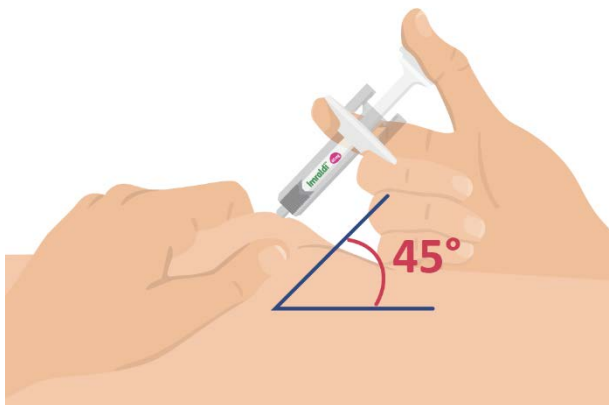


Pažljivo skinite štitnik s igle.

Normalno je vidjeti nekoliko kapljica tekućine kako izlazi iz igle.

Ako štitnik s igle skinete prije nego ste spremni za ubrizgavanje, **nemojte ga vraćati na iglu**. Tako možete saviti ili oštetiti iglu. Možete se nehotice ubosti ili uzalud potrošiti lijek.

6. Učinite nabor na koži i ubodite iglu



Nježno prstima učinite nabor na koži i ubodite iglu čitavom dužinom pod kutom od otprilike 45 stupnjeva.

7. Potisnite klip do kraja



Pridržavajući štrcaljku u mjestu potisnite klip do kraja. Zatim maknite palac i omogućite da se igla uvuče u tijelo štrcaljke.

8. Uklonite štrcaljku i bacite je

Primili ste dozu ako...

- ✓ je igla uvučena
- ✓ je klip pritisnut do kraja
- ✓ lijek nije iscurio (jedna kapljica je u redu)



Povucite štrcaljku iz kože.

Nakon injiciranja lijeka Imraldi, provjerite je li igla uvučena i odmah bacite iskorištenu štrcaljku u za to namijenjeni spremnik prema uputama liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

- Niste sigurni da ste primili svoju dozu? Nazovite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici adalimumab

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 dati i karticu s podsjetnikom za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Karticu s podsjetnikom za bolesnika držite kod sebe sve vrijeme dok traje liječenje i još 4 mjeseca nakon što ste Vi (ili Vaše dijete) primili posljednju injekciju lijeka Imraldi.
- 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 Imraldi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi
3. Kako primjenjivati lijek Imraldi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Imraldi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za primjenu

1. Što je Imraldi i za što se koristi

Imraldi sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunološki (obrambeni) sustav organizma.

Imraldi je namijenjen za liječenje:

- reumatoidnog artritisa,
- poliartrikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa,
- artritisa povezanog s entezitisom,
- ankilozantnog spondilitisa,
- aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa,
- psorijatičnog artritisa,
- psorijaze,
- gnojnog hidradenitisa,
- Crohnove bolesti,
- ulceroznog kolitisa i
- nezaraznog uveitisa.

Djelatna tvar lijeka Imraldi, adalimumab, je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vežu na specifičnu ciljnu tvar.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein koji se naziva faktor tumorske nekroze (TNF α), čije su razine povišene pri ranije navedenim upalnim bolestima. Vezivanjem za TNF α Imraldi smanjuje upalni proces pri tim bolestima.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Imraldi je namijenjen liječenju reumatoidnog artritisa u odraslih. Bolujete li od umjerenog do teškog aktivnog reumatoidnog artritisa, moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja Vašeg reumatoidnog artritisa bit će Vam propisan lijek Imraldi.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, Imraldi se može primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšava fizičku funkciju.

Imraldi se obično primjenjuje u kombinaciji s metotreksatom. Ukoliko Vaš liječnik smatra da liječenje metotreksatom nije prikladno, Imraldi se može primijeniti sam.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis i artritis povezan s entezitisom upalne su bolesti zglobova koje se prvi puta javljaju obično u djetinjstvu.

Imraldi je namijenjen liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u djece i adolescenata u dobi od 2 do 17 godina i 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. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu liječenja poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa ili artritisa povezanog s entezitisom bolesnicima će biti propisan lijek Imraldi.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Imraldi je namijenjen liječenju ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Ako bolujete od ankilozantnog spondilitisa ili aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa, prvo će Vam biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ovi lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi kako bi se smanjili simptomi i znakovi Vaše bolesti.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova povezana sa psorijazom.

Imraldi je namijenjen liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Imraldi može usporiti oštećivanje hrskavičnih i koštanih zglobnih struktura uzrokovanih bolešću i poboljšati 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.

Imraldi je namijenjen liječenju umjerene do teške plak psorijaze u odraslih. Imraldi se koristi i za liječenje teške plak psorijaze u djece i adolescenata tjelesne težine 30 kg ili više, u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale dovoljno dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis 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.

Imraldi se koristi za liječenje gnojnog hidradenitisa u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina. Imraldi može smanjiti broj nodula i apscesa koje imate te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Crohnova bolest u odraslih i djece

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva.

Imraldi 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. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, u svrhu smanjenja znakova i simptoma Crohnove bolesti bit će Vam propisan lijek Imraldi.

Ulcerozni kolitis u odraslih i djece

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Imraldi 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 će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ukoliko ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Imraldi 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.

Imraldi je namijenjen liječenju

- 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

Ta upala može dovesti do slabljenja vida i/ili prisutnosti plutajućih čestica u oku (crnih točkica ili tankih niti koje se kreću vidnim poljem). Imraldi djeluje tako da smanjuje tu upalu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi

Nemojte primjenjivati lijek Imraldi

- Ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako bolujete od teške infekcije, uključujući tuberkulozu (pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“). Ako imate simptome infekcije, poput vrućice, rana, osjećaja umora, problema sa zubima, važno je da to kažete svom liječniku.
- 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 Imraldi.

Alergijska reakcija

- Dobijete li **alergijske reakcije** sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Imraldi i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcija

- Bolujete li od **infekcije**, uključujući dugotrajnu ili lokaliziranu infekciju (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Imraldi. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.
- Dok primате lijek Imraldi, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako Vam je smanjena funkcija pluća. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju tuberkulozu, infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama, druge oportunističke infekcije (neuobičajene infekcije povezane s oslabljenim imunološkim sustavom) i sepsu (otrovanje krvi). U rijetkim slučajevima, ove infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Imraldi prijavljeni slučajevi **tuberkuloze**, prije nego počnete s liječenjem lijekom Imraldi, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih testova moraju se zabilježiti na Vašoj kartici s podsjetnikom za bolesnika. Važno je da liječniku kažete jeste li ikada bolovali od tuberkuloze, ili 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 za trajanja ili nakon liječenja simptomi tuberkuloze (uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, bezvoljnost, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Infekcija povezana s putovanjem / infekcija koja se ponavlja

- Recite svome liječniku ako ste boravili ili putovali u predjele u kojima su prisutne endemske gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.
- Ako ste ranije bolovali od infekcija koje su se ponavljale, ili drugih stanja koja povisuju rizik od infekcije, recite to svom liječniku.

Virus hepatitisa B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj **virusa hepatitisa B (HBV)**, ako imate aktivnu HBV infekciju ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om. Liječnik će provjeriti imate li HBV. Imraldi može u nositelja virusa reaktivirati infekciju HBV-om. 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 Imraldi. I Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pažnju na znakove infekcije dok se liječite

lijekom Imraldi. Važno je da liječnika obavijestite ako razvijete simptome infekcije, kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Kirurški ili stomatološki zahvati

- Ako se spremate podvrgnuti kakvom **kirurškom ili stomatološkom zahvatu**, recite svom liječniku da primjenjujete lijek Imraldi. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Imraldi.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od **demijelinizirajuće bolesti** (bolest koja napada izolirajući sloj oko živaca, poput multiple skleroze), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Imraldi donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako osjetite simptome kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cjepivo

- Određena **cjepiva** sadrže oslabljene ali žive uzročnike bolesti, bakterije ili viruse, pa se ta cjepiva ne smiju primati za vrijeme liječenja lijekom Imraldi. Provjerite sa svojim liječnikom prije nego primite bilo kakvo cjepivo. Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema kalendaru cijepljenja za njihovu dob prije započinjanja liječenja lijekom Imraldi. Ako lijek Imraldi primete 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 liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći primjenjivali lijek Imraldi kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od **blagog zatajenja srca**, a liječite se lijekom Imraldi, Vaš liječnik mora pomno nadzirati Vaš status zatajenja srca. Ako ste bolovali ili bolujete od ozbiljne srčane bolesti, važno je da to kažete svome liječniku. Jave li se novi simptomi zatajenja srca ili pogoršaju postojeći (npr. nedostatak zraka ili oticanje stopala), morate se odmah obratiti svome liječniku. Liječnik će odlučiti trebate li primiti lijek Imraldi.

Vrućica, stvaranje modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcija ili zaustavljanju krvarenja. Ako dobijete **vrućicu** koja ne prolazi, **modrice** ili ako jako lako **krvarite** ili **izgledate jako blijedo**, odmah nazovite Vašeg liječnika. Vaš liječnik možda odluči prekinuti terapiju.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određenih vrsta **raka** u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Imraldi ili nekim drugim TNF α blokatorom. U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnog reumatoidnog artritisa, rizik obolijevanja od **limfoma** (raka koji zahvaća limfni sustav) i leukemije (raka koji zahvaća krv i koštanu srž) može biti veći od prosječnoga. Rizik obolijevanja od limfoma, leukemije ili drugih vrsta raka može se povećati ako primjenjujete lijek Imraldi. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Imraldi uočen specifičan i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika su također uzimali lijek azatioprin ili merkaptopurin. Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Imraldi uzimate azatioprin ili merkaptopurin.
- Uz to su u bolesnika koji primjenjuju lijek Imraldi opaženi slučajevi **nemelanomskog raka kože**. Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova područja oštećene kože ili ako postojeće tvorbe ili područja oštećene kože promijene izgled, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i primali su neke druge TNF α blokatore, zabilježeni su slučajevi i drugačijih **oblika raka osim limfoma**. Ako bolujete od KOPB-a ili puno pušite, provjerite kod liječnika je li terapija blokatorom TNF α primjerena za Vas.

Sindrom sličan lupusu

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Imraldi 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.

Djeca i adolescenti

- Ne primjenjujte lijek Imraldi djeci s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom mlađoj od 2 godine.
- Nemojte koristiti 40 mg napunjene brizgalice ako je preporučena doza različita od 40 mg.

Drugi lijekovi i Imraldi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Imraldi se može primjenjivati istodobno s metotreksatom ili nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata), kortikosteroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Imraldi se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže djelatne tvari anakinru ili abatacept zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije. Kombinacija lijekova Imraldi i anakinra ili abatacept se ne preporučuje, na temelju mogućeg povećanog rizika od infekcije, uključujući teške infekcije i druge potencijalne farmakološke interakcije. Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako biste spriječili trudnoću te biste je trebali nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon posljednje injekcije lijeka Imraldi.
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije primjene ovog lijeka.
- Imraldi 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.
- Imraldi se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Imraldi tijekom trudnoće, Vaše dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da prije bilo kakvog cijepljenja djeteta obavijestite liječnika svog djeteta i druge zdravstvene radnike o tome da ste u trudnoći primali lijek Imraldi (za više informacija o cjepljivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“)

Upravljanje vozilima i strojevima

Imraldi može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Imraldi može se javiti osjećaj da se prostorija vrti (vrtoglavica) te smetnje vida.

Imraldi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi od 0,4 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Imraldi

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Odrasli s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom, ankilozantnim spondilitisom ili aksijalnim spondiloartritisom bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Imraldi je dostupan kao napunjena štrcaljka i napunjena brizgalica samo u dozi od 40 mg. Stoga se Imraldi napunjene štrcaljke i Imraldi napunjene brizgalice ne mogu primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika kojima su potrebne doze manje od 40 mg. Ako su potrebne drugačije doze moraju se upotrijebiti drugi oblici lijeka koji omogućuju takvo doziranje.

Imraldi se ubrizgava pod kožu (supkutana primjena). Uobičajena doza u odraslih osoba oboljelih od reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa 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 Imraldi. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Imraldi se može davati samostalno.

Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Imraldi, 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 artritisom

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg

Preporučena doza lijeka Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan.

Djeca, adolescenti i odrasli 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 Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi morate nastaviti primjenjivati onoliko dugo koliko Vam je propisao Vaš liječnik. Ako ova doza nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 Imraldi 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 Imraldi 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 hidradenitisom

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 kojih 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 dozom 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 Imraldi 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 ne postignete zadovoljavajući odgovor na terapiju lijekom Imraldi u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, 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 učinak, 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 nije dovoljno djelotvorna, Vaš liječnik Vam 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 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam 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 može propisati početnu dozu od 160 mg (u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao 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 nije dovoljno djelotvorna, liječnik Vam može povećati dozu na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Odrasli s ulceroznim kolitisom

Uobičajena početna doza lijeka Imraldi 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 nije dovoljno djelotvorna, 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 Imraldi 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 navršše 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 Imraldi 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 navršše 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 u jednom danu), nakon čega slijedi doza od 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nastavite injicirati lijek Imraldi onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Kod nezaraznog uveitisa se uz lijek Imraldi mogu nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Imraldi 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 Imraldi 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 Imraldi je 40 mg svaki drugi tjedan s metotreksatom.

Liječnik može propisati i početnu dozu od 80 mg, koja se može primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze.

Način i put primjene

Imraldi se primjenjuje potkožnom injekcijom (supkutana injekcija). Za upute za primjenu pogledajte dio 7.

Ako primijenite više lijeka Imraldi nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Imraldi češće nego što ste trebali, morate nazvati liječnika ili ljekarnika i objasniti mu da ste primijenili više lijeka nego što je potrebno. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Imraldi

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Imraldi morate primijeniti čim to primijetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da propusta nije bilo.

Ako prestanete uzimati lijek Imraldi

Odluku o prekidu primjene lijeka Imraldi potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti nakon prekida 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 su blage do umjerene. No, neke mogu biti ozbiljne i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu javiti do 4 mjeseca ili više nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Imraldi.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **odmah potražite liječničku pomoć**:

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije;
- otečeno lice, ruke ili stopala;
- otežano disanje i gutanje;
- nedostatak zraka u naporu ili nakon lijeganja ili oticanje stopala.

Primijetite li išta od dolje navedenog, **obavijestite svog liječnika što je prije moguće**:

- znakove infekcije kao što su vrućica, mučnina, rane, problemi sa zubima, pečenje pri mokrenju;
- osjećaj slabosti ili umora;
- kašalj;
- trnce;
- utrnulost;
- dvoslike;
- slabost u rukama ili nogama;
- izraslinu ili otvorenu ranu koja ne cijeli;
- znakove i simptome koji upućuju na poremećaje u krvi poput uporne vrućice, stvaranja modrica, krvarenja, bljedila.

Gore opisani simptomi mogu biti znakovi dolje nabrojanih nuspojava, uočenih 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;
- bol u abdomenu (trbuhu);
- mučnina i povraćanje;
- osip;
- bol u mišićima.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu);
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis);
- kožne infekcije (uključujući upalu potkožnog tkiva i herpes zoster);
- infekcije uha;
- infekcije usne šupljine (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 bol u donjem dijelu leđa i nozi);
- smetnje vida;
- upala oka;
- upala očnog kapka i oticanje oka;
- vrtoglavica (osjećaj da se soba vrti);
- osjećaj brzog kucanja srca;
- visok krvni tlak;
- navale crvenila;
- podljev krvi (čvrsta oteklina sa zgrušanom krvi);
- kašalj;
- astma;
- nedostatak zraka;
- krvarenje u probavnom sustavu;
- probavne tegobe (probavne smetnje, nadutost, žgaravica);
- bolest vraćanja kiseline iz želuca u jednjak;
- *sicca* (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta);
- svrbež;
- osip praćen svrbežom;
- stvaranje modrica;
- upala kože (primjerice ekcem);
- lomljenje noktiju na rukama i nogama;
- povećano znojenje;
- gubitak kose;
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze;
- grčevi u mišićima;

- krv u mokraći;
- problemi sa bubrežima;
- bol u prsnom košu;
- oteklina (nakupljanje tekućine u tijelu koja uzrokuje oteknuće zahvaćenog tkiva);
- vrućica;
- smanjen broj trombocita, što povećava rizik od krvarenja ili stvaranja modrica;
- poremećaj cijeljenja.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- oportunističke 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 limfnog sustava (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);
- nevoljno drhtanje;
- neuropatija (oštećenje živca),
- moždani udar;
- 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);
- pleuralna efuzija (abnormalno nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru);
- upala gušterače, koja uzrokuje jaku bol u trbuhu i leđima;
- otežano gutanje;
- oticanje lica;
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci;
- masna jetra (nakupljanje masti u stanicama jetre);
- noćno znojenje;
- ožiljci;
- abnormalno raspadanje mišića;
- sistemski eritemski lupus (uključujući upalu kože, srca, pluća, zglobova i drugih organskih sustava);
- isprekidan san;
- impotencija;
- upale.

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- leukemija (rak koji zahvaća krv i koštanu srž);
- teška alergijska reakcija uz šok;
- multipla skleroza;
- poremećaji živaca (kao 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);
- proboj stijenke želuca ili crijeva;
- hepatitis;
- reaktivacija hepatitisa B;
- autoimuni hepatitis (upala jetre uzrokovana vlastitim tjelesnim imunološkim sustavom);
- kožni vaskulitis (upala krvnih žila u koži);
- Stevens-Johnsonov sindrom (rani simptomi uključuju malaksalost, vrućicu, glavobolju i osip);
- oteklina lica povezana s alergijskim reakcijama;
- multiformni eritem (upalni kožni osip);
- sindrom sličan lupusu;
- angioedem (lokalizirano oticanje kože);
- lihenoidne kožne reakcije (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, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (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 bijelih krvnih stanica;
- niska razina crvenih krvnih stanica;
- povišena razina lipida u krvi;
- povišena razina enzima jetre.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- visoka razina bijelih krvnih stanica;
- niska razina trombocita u krvi;
- 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 autoprotiljela 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 1000 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 Imraldi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/ kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na posljednji dan navedenog mjeseca.

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 lijeka Imraldi može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 dan – pazite da je zaštitite od svjetlosti. Nakon što ste je izvadili iz hladnjaka i čuvali na sobnoj temperaturi, brizgalicu morate iskoristiti u roku od 31 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 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 Imraldi sadrži

- Djelatna tvar je adalimumab.
- Drugi sastojci su natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, sukcinatna kiselina, dinatrijev sukcinat, histidin, histidinklorid hidrat, manitol, polisorbit 20 i voda za injekcije.

Kako napunjena brizgalica lijeka Imraldi izgleda i sadržaj pakiranja

Imraldi 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici sadrži 0,4 ml bistre do opalescentne i bezbojne do blijedo smeđe otopine.

Imraldi je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 4 ili 6 napunjenih brizgalica koje sadrže napunjenu štrcaljku (staklo tipa I) s iglom od nehrđajućeg čelika, čvrstim štitnikom za iglu i gumenim klipom za uporabu od strane bolesnika te s 2, 2, 4 odnosno 6 alkoholnih tupfera priloženih u pakiranju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvođač

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Nizozemska

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България

Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti

Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 618 9551

Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España

Biogen Spain, S.L.
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

Hrvatska

Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország

Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,
Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România

Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland Icepharma hf.

Biogen Idec Limited (UK)
Sími: + 354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija

Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

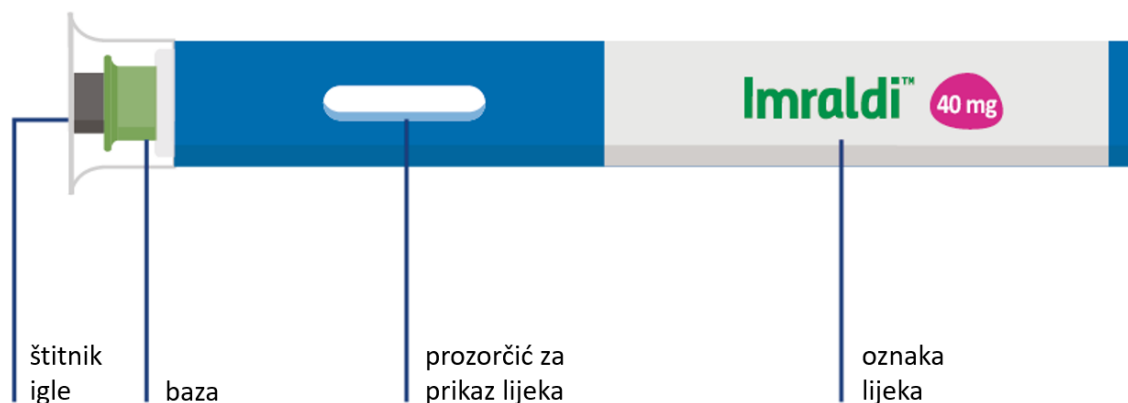
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Upute za primjenu

Pažljivo slijedite ove upute i ubrzo ćete steći rutinu i sigurnost pri ubrizgavanju.

- Prije ubrizgavanja upitajte liječnika ili medicinsku sestru neka Vam pokaže kako koristiti napunjenu brizgalicu. Liječnik ili medicinska sestra moraju se uvjeriti da ste sposobni koristiti napunjenu brizgalicu na ispravni način.

Napunjena brizgalica za jednokratno doziranje



Na napunjenoj brizgalici nema tipke za okidanje

Igla je skrivena ispod zelene baze. Kada napunjenu brizgalicu čvrsto pritisnete na kožu ubrizgavanje će započeti automatski.

Postupanje s napunjenom brizgalicom

Čuvanje brizgalice

- Brizgalicu čuvajte u hladnjaku, ali je nemojte zamrzavati.
- Brizgalicu držite u njenoj kutiji, zaštićenu od svjetla.
- Brizgalicu čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zbrinjavanje brizgalice

- Svaku brizgalicu upotrijebite samo jedanput. Nikada nemojte ponovno koristiti istu brizgalicu.
- Iskorištenu brizgalicu bacite u posebni spremnik kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

Mjere opreza

- Ako Vam brizgalica ispadne SA štitnikom na igli, možete je upotrijebiti. Ako Vam brizgalica ispadne BEZ štitnika za iglu, nemojte je upotrijebiti. Igla može biti onečišćena ili oštećena.
- Oštećene brizgalice nemojte koristiti.

Njega mjesta ubrizgavanja

- Za ubrizgavanje odaberite područje s potkožnom masti:
Takva područja, kao npr. na trbuhu, su općenito najbolja mjesta za ubrizgavanje. Mjesta s potkožnom masti su dobra za ispravno ubadanje igle.
- Svaki put odaberite drugo mjesto za ubrizgavanje:
Pri tome odaberite mjesto u koje niste nedavno ubrizgavali, jer ćete tako izbjeći bolnost i modrice.

Kako ubrizgavati pomoću napunjene brizgalice

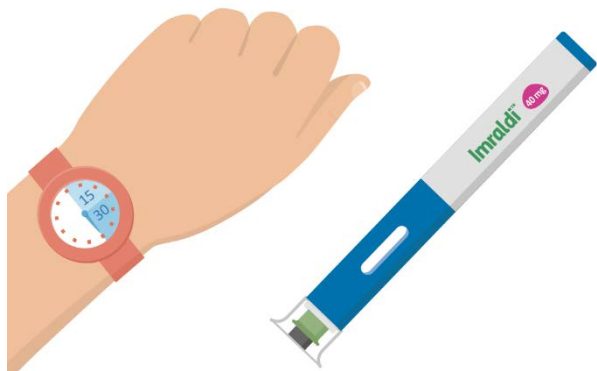
1. Uzmite pribor



Napunjenu brizgalicu i alkoholne tupfere stavite na čistu, suhu površinu.

- Ne zaboravite oprati ruke!
- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

2. Pričekajte 15-30 minuta



Pričekajte 15-30 minuta da se napunjena brizgalica zagrije na sobnu temperaturu, jer to pomaže u smanjivanju boli pri ubrizgavanju.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

3. Pregledajte lijek i rok valjanosti

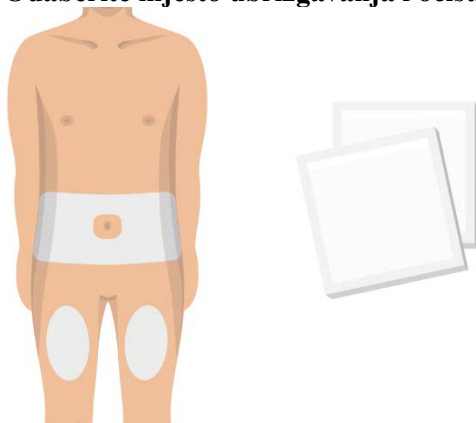


Uvijek provjerite je li lijek bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, bez čestica i je li mu istekao rok trajanja. Ako lijek nije bistar do opalescentan, bezbojan do blijedo smeđ, nije bez čestica ili mu je rok trajanja istekao, nemojte ga primijeniti.

Možete primijetiti 1 ili više mjehurića zraka, i to je u redu. Nema ga potrebe ukloniti.

- Nemojte odmah skinuti štitnik s igle!

4. Odaberite mjesto ubrizgavanja i očistite kožu

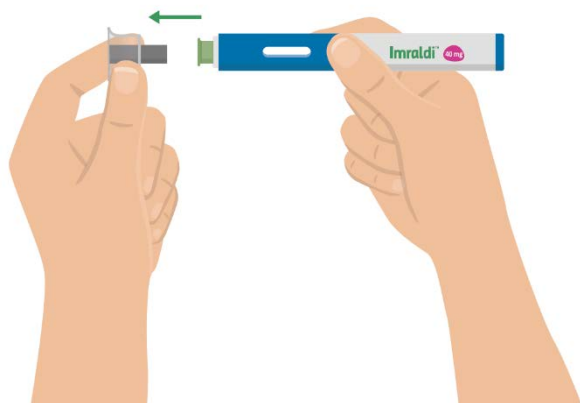


Odaberite mjesto ubrizgavanja na tijelu. Najbolja mjesta su na trbuhu (osim područja oko pupka) i na bedrima.

Mjesto ubrizgavanja očistite alkoholnim tupferom. To područje više nemojte dodirivati prije ubrizgavanja.

- Izbjegavajte mjesta na koži koja su bolna, imaju modrice, ožiljke, ljuskaju se ili imaju crvene mrlje.

5. Skinite prozirni štitnik igle

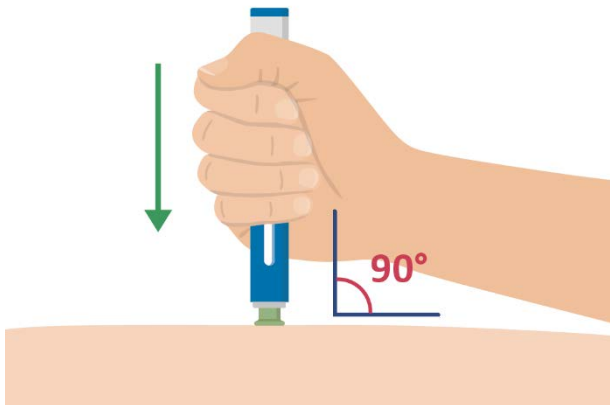


Pažljivo s brizgalice skinite prozirni štitnik igle s metalnim središtem.

Normalno je vidjeti nekoliko kapljica tekućine kako izlazi iz igle.

Ako štitnik s igle skinete prije nego ste spremni za ubrizgavanje, **nemojte ga vraćati na iglu**. Tako možete saviti ili oštetiti iglu. Možete se nehotice ubosti ili uzalud potrošiti lijek.

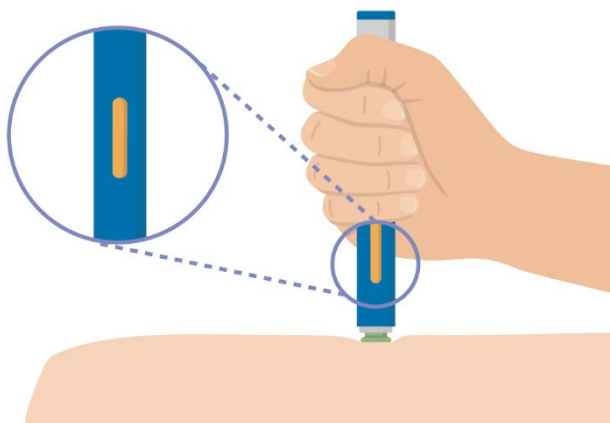
6. Stavite zelenu bazu na mjesto ubrizgavanja, pritisnite prema dolje i držite



Stavite zelenu bazu uspravno (pod kutem od 90 stupnjeva) na kožu, čvrsto pritisnite cijelu napunjenu brizgalicu prema dolje kako bi započelo ubrizgavanje.

- Kada pritisnete prema dolje ubrizgavanje počinje. Možete čuti prvi klik.

7. Nastavite držati u tom položaju



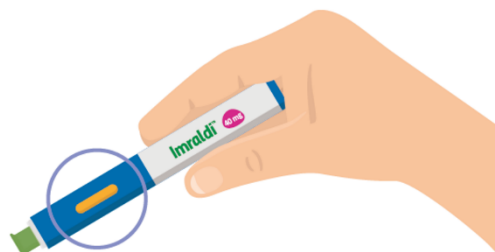
Brizgalicu držite pritisnutu na kožu sve dok žuti indikator ne ispuni prozorčić za prikaz lijeka i prestane se pomicati.

- Nakon nekoliko sekundi možete čuti drugi klik.

8. Provjerite da je ubrizgavanje dovršeno i bacite

Primili ste dozu ako...

- ✓ je „cijeli“ prozorčić žut
- ✓ lijek nije iscurio
(jedna kapljica je u redu)



Nakon ubrizgavanja lijeka Imraldi, provjerite je li cijeli prozorčić za prikaz lijeka žut.

Bacite iskorištenu brizgalicu u za to namijenjeni spremnik prema uputama liječnika, medicinske sestre ili ljekarnika.

- Niste sigurni da ste primili svoju dozu? Nazovite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.