PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

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

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Yuflyma 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 koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smećkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom indiciran je za:

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

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

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

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Yuflyma je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana 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. Yuflyma se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat 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

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

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

Yuflyma je indicirana za liječenje odraslih osoba s teškim aktivnim ankilozantnim spondilitisom u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju.

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza AS-a

Yuflyma je indicirana za liječenje odraslih osoba s teškim aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza o AS-u, ali s objektivnim znakovima upale kao što su povišen C-reaktivni protein i/ili rezultati MR-a, u kojih nije postignut odgovarajući odgovor ili koji ne podnose nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID).

Psorijatični artritis

Yuflyma je indicirana za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih u kojih prethodnim liječenjem antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti nije postignut zadovoljavajući odgovor.

Radiološke su pretrage pokazale da adalimumab smanjuje brzinu progresije oštećenja perifernih zglobova u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1) te da poboljšava fizičku funkciju.

Psorijaza

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Plak psorijaza u djece

Yuflyma je indicirana za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 godine i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne*

inversa) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih u kojih nije postignut odgovarajući odgovor na konvencionalnu sistemsku terapiju gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor usprkos potpunom i primjerenom tijeku terapije kortikosteroidima i/ili imunosupresivima, ili u onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane.

Crohnova bolest u djece

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

Ulcerozni kolitis

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju koja podrazumijeva primjenu kortikosteroida i 6-merkaptopurina (6-MP) ili azatioprina (AZA), ili u onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis u djece

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

Uveitis

Yuflyma je indicirana za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na liječenje kortikosteroidima, u bolesnika u kojih je potrebno izbjegavati liječenje kortikosteroidima ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

Yuflyma je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju ili koji ne podnose takvu terapiju, ili u kojih konvencionalna terapija nije prikladna.

4.2 Doziranje i način primjene

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

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

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se u jednoj dozi svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Liječenje metotreksatom treba nastaviti tijekom liječenja lijekom Yuflyma.

Liječenje glukokortikoidima, salicilatima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili analgeticima može se nastaviti tijekom liječenja lijekom Yuflyma. U pogledu kombinacije s antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti, a koji nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U monoterapiji, neki bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg primjenjivanoj svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doziranja na 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

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

Privremeni prekid liječenja

Može se pojaviti potreba za privremenim prekidom liječenja, primjerice, prije kirurškog zahvata ili u slučaju ozbiljne infekcije.

Dostupni podaci sugeriraju da je ponovno uvođenje adalimumaba nakon prekida liječenja tijekom 70 dana ili duže rezultiralo istim intenzitetima kliničkog odgovora i sličnim sigurnosnim profilom kao i prije prekida liječenja.

Ankilozatni spondilitis, aksijalni spondiloartritis bez radiografskih dokaza AS-a i psorijatični artritis

Preporučena doza lijeka Yuflyma za bolesnike s ankilozantnim spondilitisom, aksijalnim spondiloartritisom bez radiografskog dokaza AS-a i za bolesnike s psorijatičnim artritisom je 40 mg adalimumaba koji se primjenjuje svaki drugi tjedan u jednoj dozi, 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 pomno razmotriti nastavak liječenja takvog bolesnika.

Psorijaza

Preporučena doza lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike je početna doza od 80 mg koja se primjenjuje supkutano, a zatim doza od 40 mg koja se primjenjuje supkutano svaki drugi tjedan počevši tjedan nakon početne doze.

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

Nakon 16 tjedana, bolesnici u kojih nije postignut zadovoljavajći odgovor na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg primjenjivanoj svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doziranja na primjenu 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Koristi i rizici nastavka liječenja dozom od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan trebaju se pažljivo preispitati u bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se uz dozu od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se naknadno može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka Yuflyma u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom (HS) je 160 mg kao početna doza 1. dana (daje se kao četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon čega slijedi 80 mg dva tjedna kasnije, tj. 15. dana (daje se kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Dva tjedna kasnije (29. dan) nastavite s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan (daje se kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Ako je potrebno, za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma mogu se nastaviti uzimati antibiotici. Preporučuje se da bolesnik svakodnevno primjenjuje topikalno antiseptičko sredstvo za ispiranje lezija gnojnog hidradenitisa tijekom liječenja lijekom Yuflyma.

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 12 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako se liječenje prekine, može se ponovno uvesti lijek Yuflyma 40 mg svakog tjedna ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je periodički procijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

Preporučena indukcijska doza lijeka Yuflyma u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću je 80 mg u nultom tjednu, a zatim 40 mg u drugom tjednu. U slučaju da postoji potreba za bržim odgovorom na terapiju, terapija se može započeti dozom od 160 mg u nultom tjednu (primijenjenom u obliku četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili kao 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 indukcijske terapije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prekinuo s primjenom lijeka Yuflyma, a znakovi i simptomi bolesti ponovno se pojave, lijek Yuflyma može se ponovno primijeniti. Mali je broj slučajeva ponovne primjene nakon više od 8 tjedana od prethodne doze.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu sa smjernicama kliničke prakse.

Neki bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doze lijeka Yuflyma na 40 mg svaki tjedan ili od 80 mg svaki drugi tjedan.

Neki bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor do 4. tjedna mogli bi imati koristi od nastavka terapije održavanja do 12. tjedna. Nastavak liječenja trebalo bi pažljivo preispitati u bolesnika koji ne pokažu poboljšanje tijekom tog razdoblja.

Ulcerozni kolitis

Preporučeni režim doziranja indukcijske doze lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u 0. tjednu (daje se kao četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i 80 mg u 2. tjednu (daje se kao dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon indukcijske terapije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu sa smjernicama

kliničke prakse.

Neki bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doze lijeka Yuflyma na 40 mg svaki tjedan ili od 80 mg svaki drugi tjedan.

Sudeći prema dostupnim podacima, klinička se reakcija obično postiže u roku od 2 do 8 tjedana liječenja. Liječenje lijekom Yuflyma ne smije se nastaviti u bolesnika u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor u tom vremenskom razdoblju.

Uveitis

Preporučena doza lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike s uveitisom je početna doza od 80 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan počevši jedan tjedan nakon početne doze. Postoje ograničeni podaci o početnom liječenju adalimumabom samim. Liječenje lijekom Yuflyma može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Prateće kortikosteroide moguće je postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon početka liječenja lijekom Yuflyma.

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

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Adalimumab nije ispitivan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

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

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

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

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

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Nastavak liječenja trebalo bi pažljivo preispitati u bolesnika koji ne pokažu poboljšanje tijekom tog razdoblja.

Za ovu indikaciju nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine.

Artritis povezan s entezitisom

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

Tablica 2. Doza lijeka Yuflyma u bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom

Bolesnikova težina	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 u bolesnika mlađih od 6 godina.

Psorijatični artritis i aksijalni spondiloartritis, uključujući ankilozantni spondilitis

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

Plak psorijaza u djece

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

Tablica 3. Doza lijeka Yuflyma za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Bolesnikova težina	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, nakon koje slijedi 20 mg svaki drugi tjedan, počevši jedan tjedan nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, nakon koje slijedi 40 mg svaki drugi tjedan, počevši jedan tjedan 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 adalimumabom, potrebno je pratiti gore navedene upute o doziranju i trajanju liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocijenjena je za vremenski period srednje vrijednosti od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine za ovu indikaciju.

Adolescentni gnojni hidradenitis (u bolesnika 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 pomoću farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Yuflyma je 80 mg supkutanom injekcijom u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna.

U slučaju bolesnika adolescenata u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, treba razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma mogu se nastaviti uzimati antibiotici. Preporučuje se da tijekom liječenja lijekom Yuflyma bolesnik svakodnevno primjenjuje topikalno antiseptičko sredstvo za ispiranje lezija gnojnog hidradenitisa.

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 12 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

U slučaju prekida liječenja, Yuflyma se može ponovno uvesti prema potrebi.

Potrebno je periodički procijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti podatke o odraslim bolesnicima u dijelu 5.1)

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

Crohnova bolest u djece

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

Tablica 4. Doza adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću

Bolesnikova težina	**Indukcijska doza**	**Doza održavanja počevši od 4. tjedna**
< 40 kg	• 40 mg u 0. tjednu i 20 mg u 2. 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 0. tjednu i 40 mg u 2. tjednu	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 80 mg u 0. tjednu i 40 mg u 2. 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 0. tjednu i 80 mg u 2. tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:
- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

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

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

Ulcerozni kolitis u djece

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

Tablica 5. Doza lijeka Yuflyma 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 navrše 18 godina dok uzimaju lijek Yuflyma 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 adalimumaba u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Uveitis u djece

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

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

Tablica 6. Doza lijeka Yuflyma za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Bolesnikova težina	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 Yuflyma 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 mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.2).

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

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

Način primjene

Lijek Yuflyma primjenjuje se supkutanom injekcijom.

Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Lijek Yuflyma je dostupan i u drugim jačinama i oblicima pakiranja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno 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 Yuflyma 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 Yuflyma ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se infekcija ne stavi 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, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Yuflyma (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma razviju nove infekcije potrebno je pozorno pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Yuflyma mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

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

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

<u>Reaktivacija hepatitisa B</u>

Zabilježena je reaktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su primali antagoniste TNF-a, uključujući adalimumab, i koji su bili su kronični nositelji tog virusa (tj. pozitivni na površinski antigen). Bilo je i

slučajeva sa smrtnim ishodom. Bolesnike je potrebno prije početka terapije lijekom Yuflyma testirati na HBV infekciju. U bolesnika koji su pozitivni na infekciju virusom hepatitisa B, preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa.

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Yuflyma 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 Yuflyma i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Yuflyma 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 bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

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

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma 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 nacionalnim 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 Yuflyma pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, nastanak modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Yuflyma u takvih bolesnika.

Cijepljenje

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

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

Bolesnici koji primaju lijek Yuflyma mogu istodobno primiti cjepiva, ali ne živa cjepiva. Djeci koja su u

maternici bila izložena adalimumabu ne preporučuje se davati živa cjepiva (npr. cjepivo BCG) najmanje 5 mjeseci otkad je majka u trudnoći primila zadnju injekciju adalimumaba.

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Yuflyma se mora davati oprezno. Primjena lijeka Yuflyma kontraindicirana je 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 Yuflyma.

Autoimuni procesi

Liječenje lijekom Yuflyma može dovesti do razvoja autoimunih protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom adalimumaba na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Yuflyma razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Yuflyma 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 Yuflyma potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio „Cijepljenje”.

Sadržaj natrija

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj 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 Yuflyma.

Trudnoća

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

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

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

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNFα),α, adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi

utjecati na normalne imunološke odgovore u novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako je to posve neophodno.

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

Dojenje

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

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yuflyma može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Yuflyma 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 što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene injekcije (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

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

Također su prijavljene ozbiljne hematološke, neurološke i autoimune reakcije. One uključuju rijetke prijave pancitopenije, aplastične anemije, demijelinizirajućih događaja u središnjem i perifernom živčanom sustavu

te prijave lupusa, stanja povezanih s lupusom i Stevens-Johnsonova sindroma.

Pedijatrijska populacija

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

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 7 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ≥ (1/10); često ≥ (1/100 do < 1/10); manje često ≥ (1/1 000 do < 1/100); rijetko ≥ (1/10 000 do < 1/1 000); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane obrnutim redoslijedom ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvjezdica (*) u stupcu „Organski sustav" 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 *mycobacterium avium*), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis[1)]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**,

		novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija[1)]
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom[1)], karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože)[1)] Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	rijetko	anafilaksija[1)]
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalemija povišene razine mokraćne kiseline, odstupanja u razinama natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj[1)], tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis,Guillain-Barréov sindrom) [1)]
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjuktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
	često	vertigo

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

		ožiljci
	rijetko	multiformni eritem[1)], Stevens-Johnsonov sindrom[1)], angioedem[1)], kutani vaskulitis[1)], lihenoidne kožne reakcije[1)]
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa[1)]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi)
	manje često	rabdomioliza, sistemski eritemski lupus
	rijetko	sindrom sličan lupusu[1)]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene uvjeti*	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 DNK), povišena razina laktat dehidrogenaze 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 gnojim hidradentisom liječenih svaki tjedan 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 injekcije

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 adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Infekcije su prvenstveno uključivale nazofaringitis, infekciju gornjeg dišnog sustava i sinusitis. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

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

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

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

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

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

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

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

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

Autoprotutijela

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

Hepatobilijarni događaji

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

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

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x 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 u trajanju do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN javilo se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja primalo istodobnu terapiju

imunosupresivima.

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

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

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u 0. tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan počevši od 4. tjedna) u odraslih bolesnika s gnojnim hidradentisom u trajanju do 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 0,3 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6 % bolesnika iz kontrolne skupine.

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

U kontroliranom ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procjenjivala djelotvornost i sigurnost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan (N = 31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan (N = 32), nakon indukcijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 63) ili indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placeba u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 30), povišenja razine ALT-a ≥ 3 X GGN zabilježena su u 1,1% (1/93) bolesnika.

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

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Yuflyma 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, uz 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 primjene adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

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

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

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u ≥ dobi od 18 godina 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 supkutanom

injekcijom ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom, ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

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

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

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

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

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

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 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 n = 113	Placebo MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5%	63,3 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0 %	58,9 %
ACR 50						
6 mjeseci	6,7%	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mjeseci	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5 %	23,2 %

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

[b] 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

[c] MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab *u usporedbi s* placebom

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

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

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

U ispitivanjima RA I-IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajne odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već od jednog 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, a postignuti odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (vidjeti Tablicu 9).

Tablica 9.
ACR odgovori u ispitivanju RA V
Postotak bolesnika

Odgovor	MTX n = 257	Adalimumab n = 274	Adalimumab/MTX n = 268	p-vrijednost[a]	p-vrijednost[b]	p-vrijednost[c]
ACR 20						
52. tjedan	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. tjedan	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0.002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. tjedan	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. tjedan	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. tjedan	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. tjedan	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[b] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[c] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

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

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

Radiografski odgovor

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

adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiološka kontrola nakon 8 godina. Njih 48 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje. U 79 od 207 bolesnika koji su prvotno bili liječeni adalimumabom 40 mg svaki drugi tjedan učinjena je radiološka kontrola nakon 10 godina. Njih 40 nije imalo znakove progresije strukturnog oštećenja, definirane kao promjena početne vrijednosti mTSS za 0,5 ili manje.

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

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg svaki drugi tjedan	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (interval pouzdanosti od 95 %[b])	p-vrijednost
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN[d] rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,5)	0.002

[a] ametotreksat

[b] intervali pouzdanosti od 95 % za razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene rezultata.

[c] na osnovi analize ranga

[d] Suženje zglobnih prostora (engl. *Joint Space Narrowing*)

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

[a] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[b] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[c] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena početnog ukupnog zbroja bodova prema Sharpu ≤ 0,5) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8 % odnosno 61,2 %) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37,4 % odnosno 33,5 %, p < 0,001) i monoterapiju adalimumaba (50,7 %, p < 0,002 odnosno 44,5 %, p < 0,001).

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

Kvaliteta života i fizička funkcija

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

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

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

Bol na mjestu injekcije

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

Aksijalni spondiloartritis

Ankilozantni spondilitis (AS)

U dva dvostruko slijepa, randomizirana, placebom 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 Spondilitis 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. Značajan je odgovor prvi put uočen u drugom tjednu i održao 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

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

U bolesnika koji su primali adalimumab zabilježeno je značajno veće poboljšanje kvalitete života u 12. tjednu, koje se održalo do 24. tjedna, prema upitniku SF36 i upitniku za ocjenu kvalitete života kod ankilozantnog spondilitisa (engl. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire*, ASQoL).

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

Aksijalni spondiloartritis bez radiografskog dokaza o AS-u

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba 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 adalimumabom.

Ispitivanje nr-axSpA I

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

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

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

Dvostruko slijepo **Odgovor u 12. tjednu**	**Placebo** **N = 94**	**Adalimumab** **N = 91**
ASAS[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)

[e] 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.

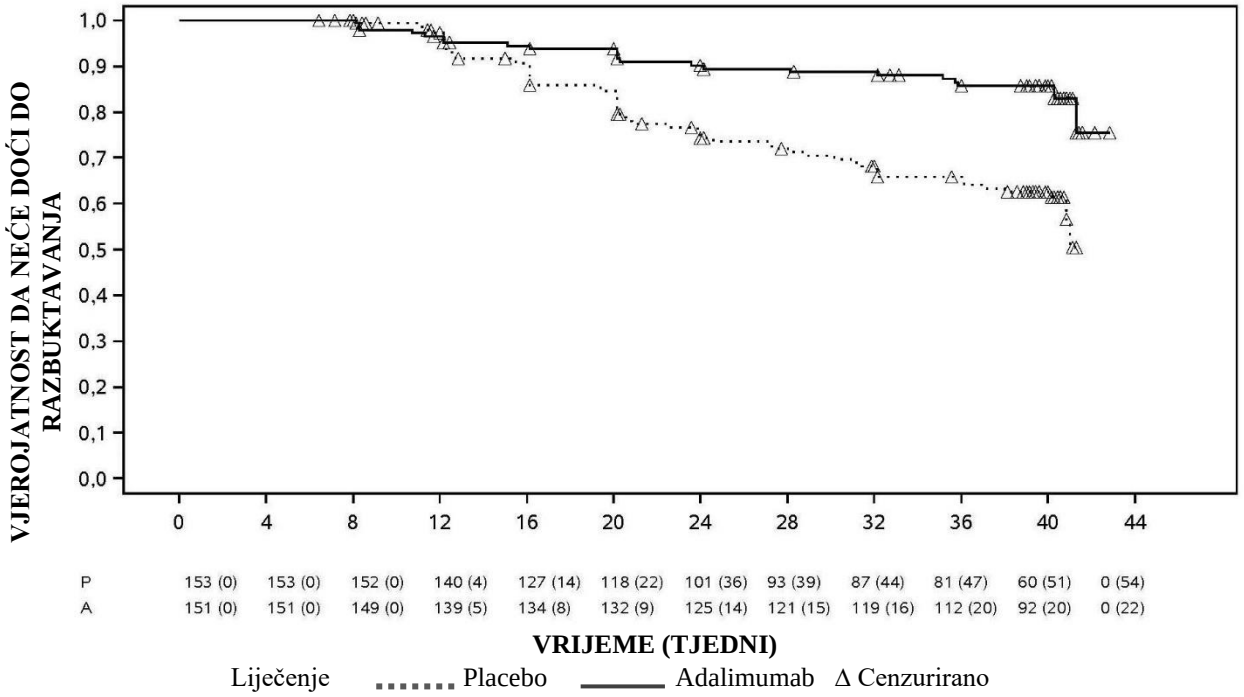
Ispitivanje nr-axSpA II

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 adalimumab u dozi od 40 mg svaka dva tjedna 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 adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna (N = 152) ili za primanje placeba (N = 153) tijekom dodatnih 40 tjedana u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom razdoblju (ukupno trajanje ispitivanja: 68 tjedana). Ispitanicima kod kojih je došlo do razbuktavanja bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja bilo je dopušteno primati spasonosnu terapiju adalimumabom u dozi od 40 mg svaka dva tjedna tijekom najmanje 12 tjedana.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika kod kojih nije došlo do razbuktavanja bolesti do 68. tjedna ispitivanja. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao ASDAS rezultat ≥ 2,1 pri dva uzastopna posjeta u razmaku od četiri tjedna. Razbuktavanje bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja izostalo je kod većeg udjela bolesnika liječenih adalimumabom 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 razbuktavanja bolesti u ispitivanju nr-axSpA II



Napomena: P = P = Placebo (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s razbuktavanjem]); A = Adalimumab (Broj bolesnika pod rizikom [bolesnici s razbuktavanjem]).

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

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

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

Dvostruko slijepo **Odgovor u 68. tjednu**	**Placebo** **N = 153**	**Adalimumab** **N = 152**
ASAS[a,b] 20	47,1%	70,4 %***
ASAS[a,b] 20	45,8%	65,8 %***
ASAS[a] djelomična remisija	26,8%	42,1%**
ASDAS[c] neaktivna bolest	33,3%	57,2 %***
Djelomično razbuktavanje bolesti[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 (engl. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*)

[d] Djelomično razbuktavanje bolesti definiralo se kao ASDAS rezultat ≥ 1,3, ali < 2,1 pri dva uzastopna posjeta.
***,** Statistički značajno kod p < 0,001 odnosno p < 0,01 za sve usporedbe adalimumaba s placebom.

Psorijatični artritis

Djelovanje adalimumaba u dozi od 40 mg svaka dva tjedna ispitivano je u bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim psorijatičnim artritisom u dva placebom kontrolirana ispitivanja, ispitivanja PsA I i II. Ispitivanjem PsA I u trajanju od 24 tjedna obuhvaćeno je 313 odraslih bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Približno 50 % tih bolesnika uzimalo je metotreksat. Ispitivanjem PsA II u trajanju od 12 tjedana obuhvaćeno je 100 bolesnika koji nisu ostvarili odgovarajući odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. Nakon završetka oba ispitivanja, 383 bolesnika uključena su u otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su dobivala 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)

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

*** p < 0,001 za sve usporedbe adalimumaba s placebom
*** p < 0,05 za sve usporedbe adalimumaba s placebom
N/P nije primjenjivo

ACR odgovori bolesnika u ispitivanju PsA I bili su slični neovisno o tome jesu li istodobno dobivali metotreksat ili nisu. U otvorenom produžetku ispitivanja ACR odgovori održali su se 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 tijekom dvostruko slijepog dijela ispitivanja, kada su bolesnici primali adalimumab ili placebo, te u 48. tjednu ispitivanja, kada su svi bolesnici otvoreno 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 ± standardno odstupanje) od 0,8 ± 2,5 (24. tjedan), a bolesnici liječeni adalimumabom 0,0 ± 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) nije imalo radiološku progresiju bolesti ni nakon 144 tjedna terapije.

Nakon 24 tjedna u bolesnika liječenih adalimumabom je u odnosu na bolesnike koji su primali placebo 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 ispitivale su 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) ocijenjeno je 1212 bolesnika u tri razdoblja liječenja. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor ≥ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitivanim skupinama iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog" (53 % uključenih ispitanika) do „teškog" (41 %) i „vrlo teškog" (6 %).

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

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

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u kojih je od početka ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 16 i 17).

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

	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 u 16. tjednu

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (10,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 adalimumab naspram placeba [b] p < 0,001 adalimumab naspram metotreksata [c] p < 0,01 adalimumab naspram placeba [d] p < 0,05 adalimumab naspram metotreksata			

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je u 33. tjednu pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili primjenjivati adalimumab (p < 0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. tjedna te u 52. tjednu ili prije njega koji je rezultirao odgovorom < PASI 50 u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38 % (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

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

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U razdoblju kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili, uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA rezultat „umjereno” ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (rebound) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5 % (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno

imalo PGA odgovor „bez bolesti" ili „minimalno" nakon 16 tjedana ponovnog liječenja, bez obzira na to jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1 % [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8 % [95/107] za bolesnike bez relapsa u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI) (vidjeti Tablicu 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.
Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu ispitivanja Ps IV

Mjera ishoda	16. tjedan Placebom kontrolirano		26. tjedan Placebom kontrolirano		52. tjedan Otvoreno
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[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 vrijednost izloženosti u cjelokupnoj populaciji liječenoj adalimumabom iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku tekućinu.

Klinički odgovor

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

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 19). U bolesnika liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja 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**
Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa) Klinički odgovor (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 sudjelovanje u ispitivanjima i vodili su se kao bolesnici bez odgovora.

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

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

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, 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 imunomodulatora bile su dozvoljene te je 80 % bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

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

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

Stope indukcije remisije i stope odgovora u ispitivanjima CD I i II nalaze se u Tablici 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 prethodno 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 < 0,0001

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

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58 % bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u

primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi antagonist TNF-a. Stope održavanja remisije i stope odgovora nalaze se u Tablici 22. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

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

Tablica 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% (2/661)	19% (11/58) **	15 % (11/74)**
56. tjedan	**N=170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinička remisija	12%	36 %*	41 %*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41 %*	48 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida >= 90 dana[a]	5% (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* $p < 0,001$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
** $p < 0,02$ za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
[a] Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali odgovor, 43 % bolesnika koji su primali adalimumab kao terapiju održavanja imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30 % u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna.

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

Kvaliteta života

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

Ulcerozni kolitis

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

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su

tako da primaju placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

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

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

Rezultati za ukupnu populaciju iz ispitivanja UC-II prikazani su u Tablici 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 smanjenje početnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i ≥ 30 %, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] za ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;
*p < 0,05 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
**p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
[a] Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

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

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

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

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zamijećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s ulceroznim kolitisom u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s ulceroznim kolitisom bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

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

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebom 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 adalimumabu.

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 24). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 2).

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

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR[a]	CI 95 % za HR[a]	*p*-vrijednosti[b]
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I Primarna analiza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0.50	0,36, 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II Primarna analiza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP[c]	0.57	0,39, 0,84	0,004

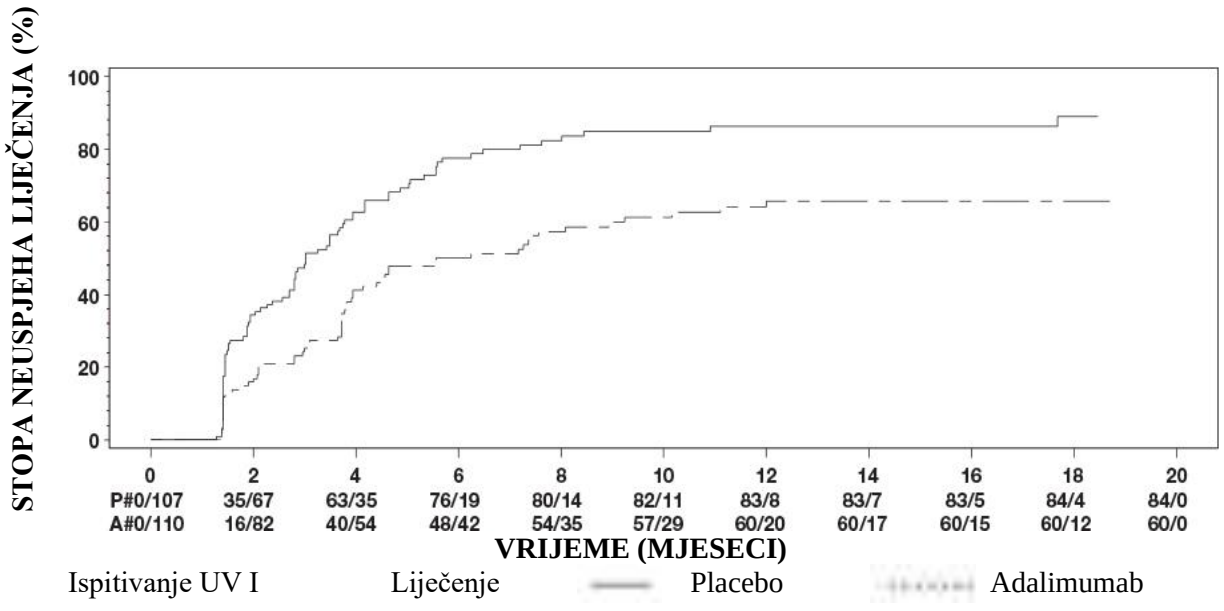
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

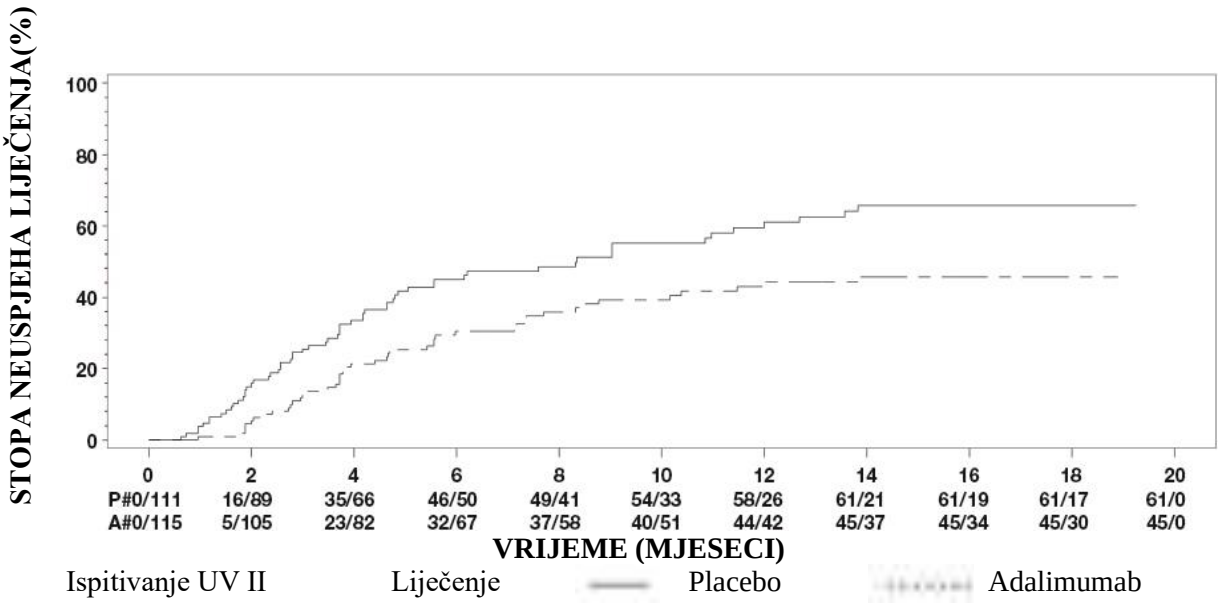
[a] HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

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

Kvaliteta života

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

Imunogenost

Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću

adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

U bolesnika u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa I, II i III, između 6. i 12. mjeseca terapije u više vremenskih točaka vršene su pretrage kako bi se utvrdila prisutnost protutijela na adalimumab. U pivotalnim ispitivanjima, protutijela na adalimumab nađena su u 5,5% (58/1053) bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na 0,5% (2/370) bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika koji nisu istodobno primali metotreksat incidencija je bila 12,4% u odnosu na 0,6% u bolesnika koji su primali adalimumab uz metotreksat.

Protutijela na adalimumab nađena su u 7/269 ispitanika (2,6%)s Crohnovom bolešću i 19/487 ispitanika (3,9%) s ulceroznim kolitisom.

U odraslih bolesnika sa psorijazom protutijela na adalimumab nađena su u 77/920 ispitanika (8,4%) liječenih adalimumabom kao monoterapijom.

U odraslih bolesnika s plak psorijazom dugotrajno liječenih monoterapijom adalimumabom koji su sudjelovali u ispitivanju prekida i ponovnog uvođenja terapije, stopa protutijela na adalimumab nakon ponovnog uvođenja terapije (11 od 482 ispitanika, 2,3%) bila je slična stopi zabilježenoj prije prekida terapije (11 od 590 ispitanika, 1,9%).

U bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom, protutijela na adalimumab nađena su u 10/99 ispitanika (10,1%) liječenih adalimumabom.

U bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, stopa stvaranja protutijela na adalimumab u bolesnika koji su primali adalimumab bila je 3,3%.

U odraslih bolesnika s neinfektivnim uveitisom, protutijela na adalimumab nađena su u 4,8% (12/249) bolesnika liječenih adalimumabom.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa, stopa stvaranja protutijela na adalimumab u bolesnika koji su primali adalimumab bila je 3%.

Zbog toga što je analiza imunogenosti specifična za svaki lijek, nije prikladno uspoređivati stope protutijela kod različitih lijekova.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

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

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-ova i/ili prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m$_2$ adalimumaba do

maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 25.

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

Dobna skupina	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza Doza
4 do 7 godina	31 (40,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (40, 95)	20, 25 i 40 mg
13 do 17 godina	69 (40,4)	25, 40 i 40 mg

Bolesnici koji su u 16. tjednu pokazali pedijatrijski odgovor ACR 30 (American College of Rheumatology 30) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primati ili 24 mg/m$_2$ adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za ≥ 30 % od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanjem za > 30 % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 26.
Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	**MTX**		**Bez MTX-a**	
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)
Razbuktavanje bolesti na kraju 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 razbuktavanja bolesti	>32 tjedna	3 tjedna	>32 tjedna	14 tjedna

[a] Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

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

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5 %, odnosno 90,0 %, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3 % / 61,3 % / 38,7 %, odnosno 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n = 27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

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

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20 % ili zahvaćenost površine tijela od > 10 % uz vrlo debele lezije 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 [c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX		

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 tijek bolesti, patofiziologija i učinici lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

Crohnova bolest u djece

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

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

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 28.

Tablica 28. Režim održavanja

Bolesnikova tjelesna težina	**Niska doza**	**Standardna doza**
< 40 kg	10 mg svaki drugi tjedan	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	10 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 29. Stope prestanka uzimanja kortikosteroidaili imunomodulatora prikazane su u Tablici 30.

Tablica 29.
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece
PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	**Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95**	**p-vrijednost***
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 kod Crohnove bolesti u djece
Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

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

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

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

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

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

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

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

Ulcerozni kolitis u djece

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

U indukcijskom razdoblju ispitivanja 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog adalimumaba u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placeba 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 adalimumaba u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a ≥ 2 boda i ≥ 30% u odnosu na početne vrijednosti) ravnomjerno su randomizirana za primanje dvostruko slijepog liječenja održavanja adalimumaba 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 placeba, 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 adalimumaba 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 adalimumab 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 ≥ 30% u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definirano kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 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 adalimumaba 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 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
[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 indukcijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu
Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjere ishoda
Napomena 3: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno indukcijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu

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

Kvaliteta života

U skupinama liječenim adalimumaba 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.

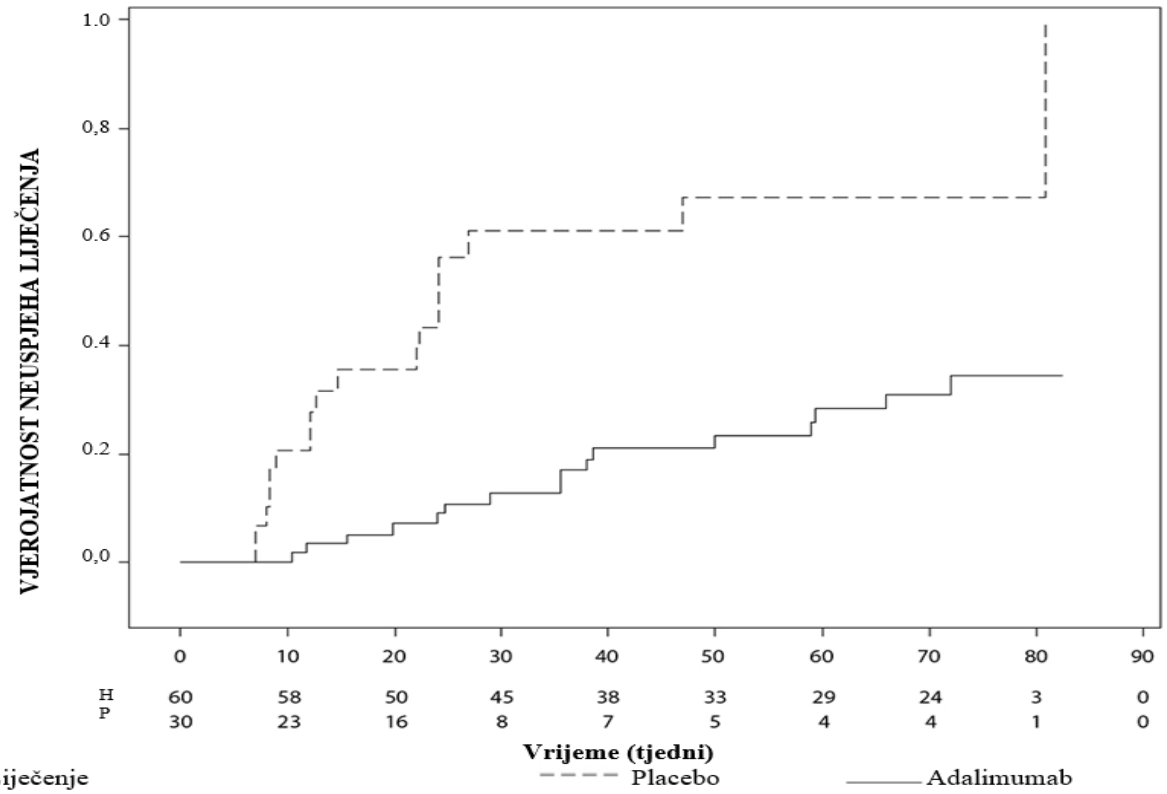
Uveitis u djece

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 ≥ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.
Primarna mjera ishoda bilo je „vrijeme do neuspjeha liječenja". Kriteriji koji su određivali neuspjeh liječenja bili su pogoršanje ili dugotrajan izostanak poboljšanja upale oka, djelomično poboljšanje uz razvoj dugotrajnih popratnih očnih bolesti ili pogoršanje popratnih očnih bolesti, nedopuštena istodobna primjena drugih lijekova te prekid liječenja na dulje razdoblje.

Klinički odgovor

Adalimumab je značajno odgodio vrijeme do neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 3, P < 0,0001 iz log-rang testa). Medijan vremena do neuspjeha liječenja iznosio je 24,1 tjedan u ispitanika koji su primali placebo, dok se u ispitanika liječenih adalimumabom medijan vremena do neuspjeha liječenja nije mogao procijeniti jer je do neuspjeha liječenja došlo u manje od polovice tih ispitanika. Adalimumab je značajno smanjio rizik od neuspjeha liječenja za 75 % u odnosu na placebo, što pokazuje omjer hazarda (HR = 0,25 [95 % CI: 0,12; 0,49]).

Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje koje sažeto prikazuju vrijeme do neuspjeha liječenja u ispitivanju liječenja uveitisa u djece



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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

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

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

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

U bolesnika s poliartikularnim JIA u dobi od 2 do manje od 4 godine ili u dobi od 4 godine i starijih i tjelesne težine manje od 15 kg, nakon primjene 24 mg/m$_2$ adalimumaba srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 6,0 ± 6,1 μg/ml (101 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 7,9 ± 5,6 μg/ml (71,2 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

Nakon primjene 24 mg/m$_2$ (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. Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, 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 μg/ml. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali dozu održavanja od 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7 μg/ml.

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

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti (±SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su 9,5 ± 5,6 μg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu

i 3,5 ± 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 (±SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tjedno) i 6,7 ± 3,5 μg/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 μg/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 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 ± 3,28 μg/ml u 52. tjednu. Za bolesnike koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan, srednja vrijednost (± SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 15,7 ± 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.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih 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). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

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

Eliminacija

Populacijske farmakokinetičke analize na temelju podataka dobivenih u više od 1300 bolesnika s reumatoidnim artritisom pokazale su tendenciju da se prividni klirens adalimumaba povećava s

bolesnikovom tjelesnom težinom. Nakon prilagodbe za razlike u tjelesnoj težini, činilo se da spol i dob imaju minimalnog učinka na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
glicin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25 °C u trajanju do 31 dana. Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu mora se zaštiti od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 31 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom sa

zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka (0,4 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene štrcaljke (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.
- 4 napunjene štrcaljke (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.
- 6 napunjenih štrcaljki (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu

Štrcaljka je izrađena od stakla tipa I, s čepom klipa (bromobutil guma) i iglom sa štitnikom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu (0,4 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.
- 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.
- 6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Pakiranja:
- 1 napunjena brizgalica (0,4 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene brizgalice (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.
- 4 napunjene brizgalice (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.
- 6 napunjenih brizgalica (0,4 ml sterilne otopine), svaka s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/20/1513/001
EU/1/20/1513/002
EU/1/20/1513/003
EU/1/20/1513/004

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu

EU/1/20/1513/005
EU/1/20/1513/006
EU/1/20/1513/007
EU/1/20/1513/008

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/20/1513/009
EU/1/20/1513/010
EU/1/20/1513/011
EU/1/20/1513/012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

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

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smećkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom indiciran je za:

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

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

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

Psorijaza

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih u kojih nije postignut odgovarajući odgovor na konvencionalnu sistemsku terapiju gnojnog hidradenitisa (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Crohnova bolest

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor usprkos potpunom i primjerenom tijeku terapije kortikosteroidima i/ili imunosupresivima, ili u onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane.

Crohnova bolest u djece

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

Ulcerozni kolitis

Yuflyma je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju koja podrazumijeva primjenu kortikosteroida i 6-merkaptopurina (6-MP) ili azatioprina (AZA), ili u onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane.

Ulcerozni kolitis u djece

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

Uveitis

Yuflyma je indicirana za liječenje neinfektivnog intermedijarnog, posteriornog i panuveitisa u odraslih bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na liječenje kortikosteroidima, u bolesnika u kojih je potrebno izbjegavati liječenje kortikosteroidima ili u kojih liječenje kortikosteroidima nije prikladno.

Uveitis u djece

Yuflyma je indicirana za liječenje kroničnog neinfektivnog anteriornog uveitisa u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starije u koje nije postignut zadovoljavajući odgovor na konvencionalnu terapiju ili koji ne podnose takvu terapiju, ili u kojih konvencionalna terapija nije prikladna.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Yuflyma moraju započeti i nadzirati liječnici specijalisti s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Yuflyma indicirana. Oftalmolozima se preporučuje da se posavjetuju s

odgovarajućim specijalistom prije nego što započnu liječenje lijekom Yuflyma (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima liječenim lijekom Yuflyma treba dati Karticu s podsjetnikom za bolesnika.

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

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom je 40 mg adalimumaba, a primjenjuje se u jednoj dozi svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom. Liječenje metotreksatom treba nastaviti tijekom liječenja lijekom Yuflyma.

Liječenje glukokortikoidima, salicilatima, nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili analgeticima može se nastaviti tijekom liječenja lijekom Yuflyma. U pogledu kombinacije s antireumaticima koji modificiraju tijek bolesti, a koji nisu metotreksat, vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

U monoterapiji, neki bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg primjenjivanoj svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doziranja na 40 mg adalimumaba svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

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

Psorijaza

Preporučena doza lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike je početna doza od 80 mg koja se primjenjuje supkutano, a zatim doza od 40 mg koja se primjenjuje supkutano svaki drugi tjedan počevši tjedan nakon početne doze. Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljci i/ili napunjenoj brizgalici dostupna je za dozu održavanja.

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

Nakon 16 tjedana, bolesnici u kojih nije postignut zadovoljavajći odgovor na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg primjenjivanoj svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doziranja na primjenu 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Koristi i rizici nastavka liječenja dozom od 40 mg jednom tjedno ili 80 mg svaki drugi tjedan trebaju se pažljivo preispitati u bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom nakon povećanja doze (vidjeti dio 5.1). Ako se uz dozu od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan postigne zadovoljavajući odgovor, doza se naknadno može smanjiti na 40 mg svaki drugi tjedan.

Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa)

Preporučeni režim doziranja lijeka Yuflyma u odraslih bolesnika s gnojnim hidradenitisom (HS) je 160 mg kao početna doza 1. dana (daje se kao dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon čega slijedi 80 mg dva tjedna kasnije, tj. 15. dan. Dva tjedna kasnije (29. dan) nastavite s dozom od 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Ako je potrebno, za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma mogu se nastaviti uzimati antibiotici. Preporučuje se da bolesnik svakodnevno primjenjuje topikalno antiseptičko sredstvo za ispiranje lezija gnojnog hidradenitisa tijekom

liječenja lijekom Yuflyma.

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 12 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

Ako se liječenje prekine, može se ponovno uvesti lijek Yuflyma 40 mg svakog tjedna ili 80 mg svaki drugi tjedan (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je periodički procijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

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

Nakon indukcijske terapije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom. Alternativno, ako je bolesnik prekinuo s primjenom lijeka Yuflyma, a znakovi i simptomi bolesti ponovno se pojave, lijek Yuflyma može se ponovno primijeniti. Mali je broj slučajeva ponovne primjene nakon više od 8 tjedana od prethodne doze.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu sa smjernicama kliničke prakse.

Neki bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doze lijeka Yuflyma na 40 mg svaki tjedan ili od 80 mg svaki drugi tjedan.

Neki bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor do 4. tjedna mogli bi imati koristi od nastavka terapije održavanja do 12. tjedna. Nastavak liječenja trebalo bi pažljivo preispitati u bolesnika koji ne pokažu poboljšanje tijekom tog razdoblja.

Ulcerozni kolitis

Preporučeni režim doziranja indukcijske doze lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike s umjerenim do teškim ulceroznim kolitisom je 160 mg u 0. tjednu (daje se kao dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana) i 80 mg u 2.tjednu. Nakon indukcijske terapije, preporučena doza je 40 mg svaki drugi tjedan, supkutanom injekcijom.

Tijekom terapije održavanja, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u skladu sa smjernicama kliničke prakse.

Neki bolesnici u kojih dođe do smanjenja odgovora na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan mogli bi imati koristi od povećanja doze lijeka Yuflyma na 40 mg svaki tjedan ili od 80 mg svaki drugi tjedan.

Sudeći prema dostupnim podacima, klinička se reakcija obično postiže u roku od 2 do 8 tjedana liječenja. Liječenje lijekom Yuflyma ne smije se nastaviti u bolesnika u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor u tom vremenskom razdoblju.

Uveitis

Preporučena doza lijeka Yuflyma za odrasle bolesnike s uveitisom je početna doza od 80 mg, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan počevši jedan tjedan nakon početne doze. Za dozu održavanja dostupni su Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i/ili napunjenoj brizgalici. Postoje ograničeni podaci o početnom liječenju adalimumabom samim. Liječenje lijekom Yuflyma može se započeti u kombinaciji s kortikosteroidima i/ili drugim nebiološkim imunomodulatorima. Prateće kortikosteroide moguće je postupno smanjivati u skladu s kliničkom praksom, počevši dva tjedna nakon početka liječenja lijekom Yuflyma.

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

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Adalimumab nije ispitivan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Plak psorijaza u djece

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

Adolescentni gnojni hidradenitis (u bolesnika 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 pomoću farmakokinetičkog modeliranja i simulacije (vidjeti dio 5.2).

Preporučena doza lijeka Yuflyma je 80 mg supkutanom injekcijom u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna.

U slučaju bolesnika adolescenata u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor na lijek Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, treba razmotriti povećanje doziranja na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Ako je potrebno, za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma mogu se nastaviti uzimati antibiotici. Preporučuje se da tijekom liječenja lijekom Yuflyma bolesnik svakodnevno primjenjuje topikalno antiseptičko sredstvo za ispiranje lezija gnojnog hidradenitisa.

Ako bolesnik ne postigne terapijski odgovor unutar 12 tjedana, nastavak liječenja nakon tog razdoblja potrebno je pomno razmotriti.

U slučaju prekida liječenja, Yuflyma se može ponovno uvesti prema potrebi.

Potrebno je periodički procijeniti omjer koristi i rizika kontinuiranog dugotrajnog liječenja (vidjeti podatke o odraslim bolesnicima u dijelu 5.1)

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

Crohnova bolest u djece

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

Tablica 1. Doza adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću

Bolesnikova težina	**Indukcijska doza**	**Doza održavanja počevši od 4. tjedna**
< 40 kg	• 40 mg u 0. tjednu i 20 mg u 2. 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 0. tjednu i 40 mg u 2. tjednu	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 80 mg u 0. tjednu i 40 mg u 2. 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 0. tjednu i 80 mg u 2. tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:
- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

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

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

Ulcerozni kolitis u djece

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

Tablica 2. Doza lijeka Yuflyma za pedijatrijske bolesnike s ulceroznim kolitisom

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

* Pedijatrijski bolesnici koji navrše 18 godina dok uzimaju lijek Yuflyma 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 adalimumaba u djece mlađe od 6 godina za ovu indikaciju.

Uveitis u djece

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

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

Tablica 3. Doza lijeka Yuflyma za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Bolesnikova težina	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 Yuflyma 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 mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.2).

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

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

Način primjene

Lijek Yuflyma primjenjuje se supkutanom injekcijom.

Cjelovite upute za uporabu nalaze se u uputi o lijeku.

Lijek Yuflyma je dostupan i u drugim jačinama i oblicima pakiranja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno 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 Yuflyma 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 Yuflyma ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se infekcija ne stavi 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, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Yuflyma (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma razviju nove infekcije potrebno je pozorno pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Yuflyma mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

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

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

<u>Reaktivacija hepatitisa B</u>

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

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Yuflyma 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 Yuflyma i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

<u>Neurološki događaji</u>

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti,

uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Yuflyma 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 bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

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

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma

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 nacionalnim 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 Yuflyma pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, nastanak modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Yuflyma u takvih bolesnika.

Cijepljenje

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

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

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

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Yuflyma se mora davati oprezno. Primjena lijeka Yuflyma kontraindicirana je 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 Yuflyma.

Autoimuni procesi

Liječenje lijekom Yuflyma može dovesti do razvoja autoimunih protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom adalimumaba na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka

Yuflyma razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Yuflyma 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 Yuflyma potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio „Cijepljenje”.

Sadržaj natrija

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj 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 Yuflyma.

Trudnoća

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

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

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yuflyma može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Yuflyma 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 što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene injekcije (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 4 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ≥ (1/10); često ≥ (1/100 do < 1/10); manje često ≥ (1/1 000 do < 1/100); rijetko ≥ (1/10 000 do < 1/1 000); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane obrnutim redoslijedom ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvjezdica (*) u stupcu „Organski sustav" znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 4. Nuspojave

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

	rijetko	Pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	rijetko	anafilaksija[1)]
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalemija povišene razine mokraćne kiseline, odstupanja u razinama natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	Glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj[1)], tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis,Guillain-Barréov sindrom) [1)]
Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjuktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	Diplopija
Poremećaji uha i labirinta	Često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	Tahikardija
	manje često	infarkt miokarda[1)], aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj

	manje često	plućna embolija[1),] intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralna efuzija[1)]
	rijetko	plućna fibroza[1)]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija gastroezofagealna refluksna bolest, *sicca* sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija[1)]
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišena razina jetrenih enzima
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišena razina bilirubina
	rijetko	hepatitis reaktivacija hepatitisa B[1)] autoimuni hepatitis[1)]
	nepoznato	zatajenje jetre[1)]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu)[1)], urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, hiperhidroza, alopecija[1)], pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem[1)], Stevens-Johnsonov sindrom[1)], angioedem[1)], kutani vaskulitis[1)], lihenoidne kožne reakcije[1)]
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa[1)]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi)
	manje često	rabdomioliza, sistemski eritemski lupus
	rijetko	sindrom sličan lupusu[1)]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija

	manje često	Nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene uvjeti*	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 DNK), povišena razina laktat dehidrogenaze 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 gnojim hidradentisom liječenih svaki tjedan 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 injekcije

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 adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Infekcije su prvenstveno uključivale nazofaringitis, infekciju gornjeg dišnog sustava i

sinusitis. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

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

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

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

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

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

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

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

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

Autoprotutijela

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

Hepatobilijarni događaji

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

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

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x 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 u trajanju do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN javilo se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja primalo istodobnu terapiju imunosupresivima.

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

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

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 160 mg u 0. tjednu i 80 mg u 2. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan počevši od 4. tjedna) u odraslih bolesnika s gnojnim hidradentisom u trajanju do 12 do 16 tjedana, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 0,3 % bolesnika liječenih adalimumabom i 0,6 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranim ispitivanjima adalimumaba (početne doze od 80 mg u 0. tjednu, a zatim 40 mg svaki drugi tjedan, počevši od 1. tjedna) u odraslih bolesnika s uveitisom u trajanju do 80 tjedana, uz medijan izloženosti od 166,5 dana u bolesnika liječenih adalimumabom te 105,0 dana u bolesnika iz kontrolne

skupine, povišenja razine ALT-a ≥ 3 x GGN zabilježena su u 2,4 % bolesnika liječenih adalimumabom i 2,4 % bolesnika iz kontrolne skupine.

U kontroliranom ispitivanju faze III adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 93) kojim se procjenjivala djelotvornost i sigurnost doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki drugi tjedan (N = 31) i doze održavanja od 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan (N = 32), nakon indukcijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 63) ili indukcijske doze od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placeba u 1. tjednu i 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu (N = 30), povišenja razine ALT-a ≥ 3 X GGN zabilježena su u 1,1% (1/93) bolesnika.

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

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Yuflyma 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, uz 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 primjene adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis

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

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

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u ≥ dobi od 18 godina 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 supkutanom injekcijom ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom, ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

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

U ispitivanju RA IV prvenstveno se ocjenjivala sigurnost u 636 bolesnika u dobi ≥ 18 godina s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom. U ispitivanje su mogli biti uključeni bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti i oni koji su već dobivali antireumatsku terapiju, pod uvjetom da je ta terapija bila stabilna najmanje 28 dana. Ove terapije

uključuju metotreksat, leflunomid, hidroksiklorokin, sulfasalazin i/ili soli zlata. Bolesnici su nasumce podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna dobivala 40 mg adalimumaba, a druga placebo svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

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

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

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

ACR odgovor

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

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

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

6 mjeseci	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5 %	23,2 %

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

[b] 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

[c] MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab *u usporedbi s* placebom

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

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

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

U ispitivanjima RA I-IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajne odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već od jednog 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, a postignuti odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6.
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. tjedan	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. tjedan	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0.002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. tjedan	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. tjedan	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. tjedan	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656
104. tjedan	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[b] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.
[c] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

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

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

Radiografski odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultata za eroziju i rezultata za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata su nakon 6 i 12 mjeseci pokazali znatno manju radiološku progresiju nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom (vidjeti Tablicu 7).

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

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

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg svaki drugi tjedan	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (interval pouzdanosti od 95 %[b])	p-vrijednost
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN[d] rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,5)	0.002

[a] metotreksat
[b] intervali pouzdanosti od 95 % za razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene rezultata.

[c] na osnovi analize ranga
[d] Suženje zglobnih prostora (engl. *Joint Space Narrowing*)

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

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

	MTX n = 257 (95 % 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

[a] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.
[b] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.
[c] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena početnog ukupnog zbroja bodova prema Sharpu ≤ 0,5) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8 % odnosno 61,2 %) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37,4 % odnosno 33,5 %, p < 0,001) i monoterapiju adalimumaba (50,7 %, p < 0,002 odnosno 44,5 %, p < 0,001).

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

Kvaliteta života i fizička funkcija

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

Chronic Illness Therapy, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

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

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

Bol na mjestu injekcije

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

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivale su se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno ≥ 10 % površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine 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) ocijenjeno je 1212 bolesnika u tri razdoblja liječenja. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor ≥ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitivanim skupinama iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog" (53 % uključenih ispitanika) do „teškog" (41 %) i „vrlo teškog" (6 %).

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

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

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

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

	Placebo N = 398 n (%)	**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 814 n (%)**
≥ PASI 75[a]	26 (6,5)	578 (70,9)[b]
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0)[b]
PGA: bez bolesti/minimalno	17 (4,3)	506 (62,2)[b]
[a] Postotak bolesnika s rezultatom PASI 75 izražen kao stopa prilagođena istraživačkom centru [b] p < 0,001, adalimumab naspram placeba		

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

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (10,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 adalimumab naspram placeba [b] p < 0,001 adalimumab naspram metotreksata [c] p < 0,01 adalimumab naspram placeba [d] p < 0,05 adalimumab naspram metotreksata			

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je u 33. tjednu pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili primjenjivati adalimumab (p < 0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. tjedna te u 52. tjednu ili prije njega koji je rezultirao odgovorom < PASI 50 u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38 % (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

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

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

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

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

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

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

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

Mjera ishoda	16. tjedan Placebom kontrolirano		26. tjedan Placebom kontrolirano		52. tjedan Otvoreno
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[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 vrijednost izloženosti u cjelokupnoj populaciji liječenoj adalimumabom iznosila je 762 dana. Tijekom sva 3 ispitivanja bolesnici su svakodnevno koristili topikalnu antiseptičku tekućinu.

Klinički odgovor

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

U 12. tjednu HiSCR je postigao značajno veći udio bolesnika liječenih adalimumabom naspram onih koji su primali placebo. U 12. je tjednu značajno veći udio bolesnika u ispitivanju HS-II doživio klinički značajno smanjenje kožne boli uzrokovane gnojnim hidradenitisom (vidjeti Tablicu 12). U bolesnika

liječenih adalimumabom rizik od razbuktavanja bolesti značajno se smanjio tijekom prvih 12 tjedana liječenja.

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

	Ispitivanje HS I		**Ispitivanje HS II**	
	Placebo	**Adalimumab 40 mg svaki tjedan**	**Placebo**	**Adalimumab 40 mg svaki tjedan**
Gnojni hidradenitis (Hidradenitis suppurativa) Klinički odgovor (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

[c] Među svim randomiziranim bolesnicima.

[d] 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 13).

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

	Placebo (ukidanje liječenja) N = 73	**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 70**	**Adalimumab 40 mg 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 sudjelovanje u ispitivanjima i vodili su se kao bolesnici bez odgovora.

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

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

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranim, dvostruko slijepim, 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 imunomodulatora bile su dozvoljene te je 80 % bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

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

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

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

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

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			**Ispitivanje CD II: bolesnici koji su prethodno 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
* $p < 0,001$
**$p < 0,0001$

U skupinama koje su primale indukcijske režime od 160/80 mg i 80/40 mg uočene su slične stope remisije

do 8. tjedna, dok su štetni događaji zabilježeni češće u skupini koja je primala 160/80 mg.

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

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

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

	Placebo	**40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan**	**40 mg adalimumaba svaki tjedan**
26. tjedan	**N=170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinička remisija	17%	40 %*	47 %*
Klinički odgovor (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida >= 90 dana[a]	3% (2/661)	19% (11/58) **	15 % (11/74)**
56. tjedan	**N=170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinička remisija	12%	36 %*	41 %*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41 %*	48 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida >= 90 dana[a]	5% (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
** p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
[a] Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali odgovor, 43 % bolesnika koji su primali adalimumab kao terapiju održavanja imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30 % u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna.

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

Kvaliteta života

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

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost višestrukih doza adalimumaba ispitivane su u randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom

aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat od 6 do 12 uz endoskopski podrezultat od 2 do 3).

U ispitivanju UC-I, 390 bolesnika koji nikad nisu primali terapiju antagonistima TNF-a randomizirani su tako da primaju placebo u nultom tjednu i u drugom tjednu, adalimumab u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u drugom tjednu ili adalimumab u dozi 80 mg u nultom tjednu i 40 mg u drugom tjednu. Nakon drugog tjedna, bolesnici u obje skupine liječene adalimumabom primali su 40 mg svaki drugi tjedan. Klinička remisija (definirana kao Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1) ocjenjivala se u osmom tjednu.

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

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

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

Tablica 16.
Odgovor, remisija i cijeljenje sluznice u ispitivanju UC-II
Postotak bolesnika

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

Klinička remisija je Mayo rezultat ≤ 2 bez podrezultata > 1;
Klinički odgovor je smanjenje početnog Mayo rezultata za ≥ 3 boda i ≥ 30 %, uz smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja [engl. *rectal bleeding subscore*, RBS] za ≥ 1 ili apsolutni RBS od 0 ili 1;
*p < 0,05 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
**p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
[a] Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

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

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

Bolesnici iz ispitivanja UC-I i UC-II imali su mogućnost prijeći u otvoreni dugotrajni produžetak

ispitivanja (UC III). Nakon 3 godine terapije adalimumabom, 75 % (301/402) je i dalje bilo u kliničkoj remisiji prema djelomičnom Mayo rezultatu.

Stope hospitalizacije

Tijekom 52 tjedna ispitivanja UC-I i UC-II, zamijećene su niže stope hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka i hospitalizacija povezanih s ulceroznim kolitisom u skupini liječenoj adalimumabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Broj hospitalizacija zbog bilo kojeg uzroka u skupini liječenoj adalimumabom bio je 0,18 po bolesnik-godini u odnosu na 0,26 po bolesnik-godini u skupini koja je primala placebo, a odgovarajuće vrijednosti za hospitalizaciju povezanu s ulceroznim kolitisom bile su 0,12 po bolesnik-godini u odnosu na 0,22 po bolesnik-godini.

Kvaliteta života

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

Uveitis

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebom 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 adalimumabu.

Klinički odgovor

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

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

Analiza Liječenje	N	Neuspjeh N (%)	Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)	HR[a]	CI 95 % za HR[a]	*p*-vrijednosti[b]
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I Primarna analiza (ITT)						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0.50	0,36, 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II Primarna analiza (ITT)						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP[c]	0.57	0,39, 0,84	0,004

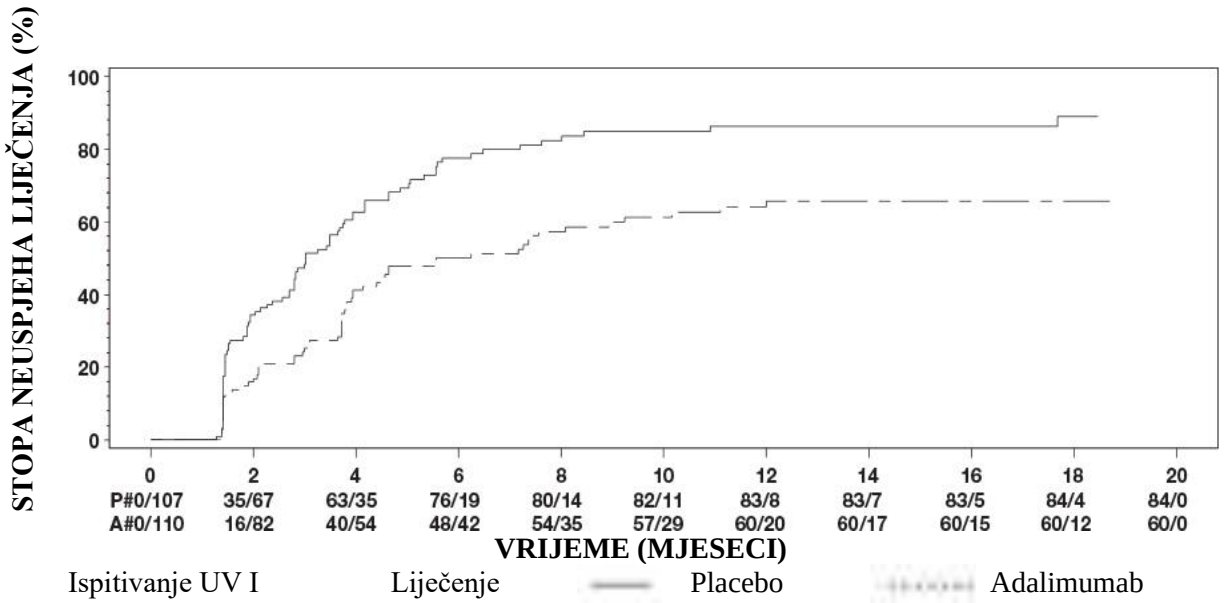
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

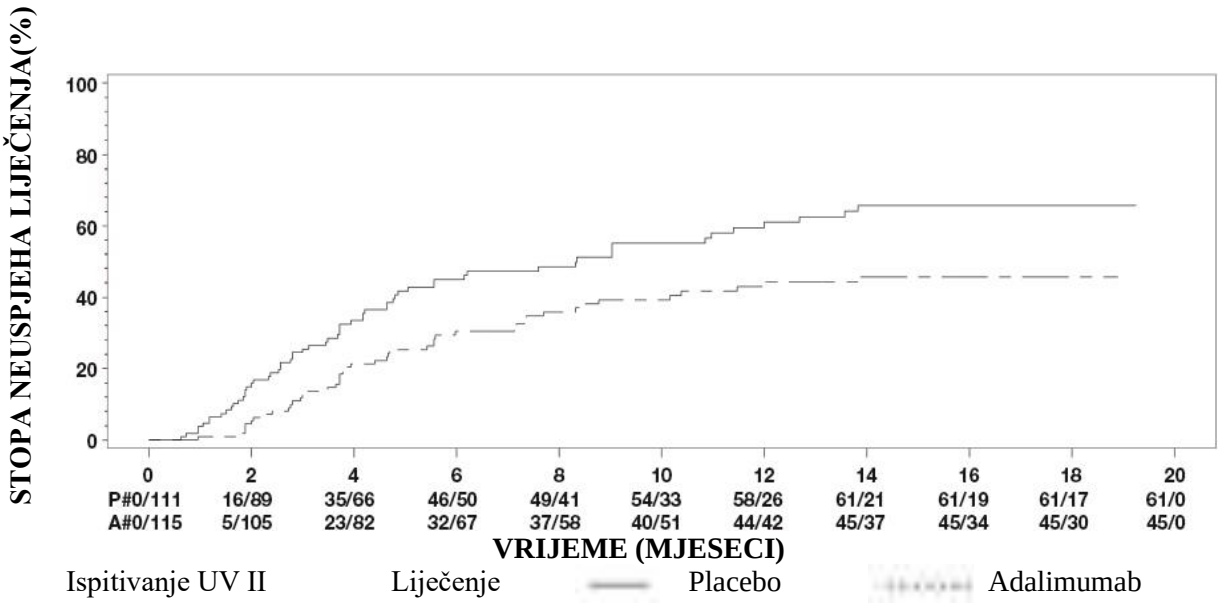
[d] HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

[e] Dvostrana *P*-vrijednost iz log rang testa.

[f] 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 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 < 0,5+, stupanj prema zamućenju staklovine < 0,5+) uz istodobnu primjenu steroida u dozi od < 7,5 mg na dan, dok je u njih 178 (66,2 %) bolest bila u mirovanju bez primjene steroida. U 78. tjednu BCVA se ili poboljšao ili održao na istoj razini (pogoršanje za < 5 slova) u 88,6 % očiju. Podaci koji su dobiveni nakon 78. tjedna uglavnom su bili usklađeni s ovim rezultatima, ali se broj uključenih ispitanika smanjio nakon 78. tjedna. Sveukupno, među bolesnicima koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju, njih 18 % to je učinilo zbog štetnih događaja, a njih 8 % zbog nedovoljno dobrog odgovora na liječenje adalimumabom.

Kvaliteta života

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

Imunogenost

Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću

adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

U bolesnika u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa I, II i III, između 6. i 12. mjeseca terapije u više vremenskih točaka vršene su pretrage kako bi se utvrdila prisutnost protutijela na adalimumab. U pivotalnim ispitivanjima, protutijela na adalimumab nađena su u 5,5% (58/1053) bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na 0,5% (2/370) bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika koji nisu istodobno primali metotreksat incidencija je bila 12,4% u odnosu na 0,6% u bolesnika koji su primali adalimumab uz metotreksat.

Protutijela na adalimumab nađena su u 7/269 ispitanika (2,6%)s Crohnovom bolešću i 19/487 ispitanika (3,9%) s ulceroznim kolitisom.

U odraslih bolesnika sa psorijazom protutijela na adalimumab nađena su u 77/920 ispitanika (8,4%) liječenih adalimumabom kao monoterapijom.

U odraslih bolesnika s plak psorijazom dugotrajno liječenih monoterapijom adalimumabom koji su sudjelovali u ispitivanju prekida i ponovnog uvođenja terapije, stopa protutijela na adalimumab nakon ponovnog uvođenja terapije (11 od 482 ispitanika, 2,3%) bila je slična stopi zabilježenoj prije prekida terapije (11 od 590 ispitanika, 1,9%).

U bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom, protutijela na adalimumab nađena su u 10/99 ispitanika (10,1%) liječenih adalimumabom.

U bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, stopa stvaranja protutijela na adalimumab u bolesnika koji su primali adalimumab bila je 3,3%.

U odraslih bolesnika s neinfektivnim uveitisom, protutijela na adalimumab nađena su u 4,8% (12/249) bolesnika liječenih adalimumabom.

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa, stopa stvaranja protutijela na adalimumab u bolesnika koji su primali adalimumab bila je 3%.

Zbog toga što je analiza imunogenosti specifična za svaki lijek, nije prikladno uspoređivati stope protutijela kod različitih lijekova.

Pedijatrijska populacija

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 tijek bolesti, patofiziologija i učinici lijeka u suštini slični kao u odraslih osoba pri istim razinama izloženosti. Sigurnost preporučene doze adalimumaba u adolescentnoj populaciji s gnojnim hidradenitisom temelji se na sigurnosnom profilu adalimumaba u drugim indikacijama i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika pri sličnoj ili većoj učestalosti doziranja (vidjeti dio 5.2).

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju indukcijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini (< 40 kg ili ≥ 40 kg) u 192 pedijatrijska ispitanika u dobi između (i uključujući) 6 i 17 godina s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (engl. *Crohn's disease*, CD), definiranom rezultatom prema Indeksu aktivnosti Crohnove bolesti u djece (engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI) > 30.

Bolesnici su bili pogodni za ispitivanje ako je ranije konvencionalno liječenje Crohnove bolesti bilo neuspješno (uključujući kortikosteroid i/ili imunomodulator). Sudjelovati su mogli i bolesnici koji su izgubili odgovor na prethodno liječenje infliksimabom ili koji ga nisu podnosili.

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

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

Tablica 18. Režim održavanja

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

Rezultati djelotvornosti

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

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

Tablica 19.
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece
PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	**Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95**	**p-vrijednost***
26. tjedan			
Klinička remisija	38,7 %	28,4 %	0,075
Klinički odgovor	59,1 %	48,4 %	0,073
52. tjedan			
Klinička remisija	33,3 %	23,2 %	0,100
Klinički odgovor	41.9%	28,4 %	0,038
* p vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.			

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

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	**Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan**	**p-vrijednost[1]**
Prekinuta primjena kortikosteroida	**N = 33**	**N = 38**	
26. tjedan	84,8 %	65,8 %	0,066
52. tjedan	69,7 %	60,5 %	0,420
Prekinuta primjena imunomodulatora[2]	**N = 60**	**N = 57**	

52. tjedan	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistula[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. tjedan	46,7 %	38,1 %	0,608
52. tjedan	40,0 %	23,8 %	0,303

[1] p-vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.
[2] Imunosupresivna terapija mogla se obustaviti samo u 26. tjednu ili kasnije, prema slobodnoj procjeni ispitivača ako je ispitanik ispunio kriterij kliničkog odgovora.
[3] definirano kao zatvaranje svih fistula iz kojih se na početku cijedio sadržaj, održano kroz barem 2 uzastopna posjeta nakon početka liječenja

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

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

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

Ulcerozni kolitis u djece

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

U indukcijskom razdoblju ispitivanja 77 bolesnika bilo je randomizirano u omjeru 3:2 za primanje dvostruko slijepog adalimumaba u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu ili u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu te placeba 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 adalimumaba u indukcijskoj dozi od 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu.

U 8. tjednu 62 bolesnika koja su pokazala klinički odgovor prema djelomičnom Mayo rezultatu (engl. *Partial Mayo Score*, PMS; definiran kao smanjenje PMS-a $\geq$ 2 boda i $\geq$ 30% u odnosu na početne vrijednosti) ravnomjerno su randomizirana za primanje dvostruko slijepog liječenja održavanja adalimumaba 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 placeba, 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 adalimumaba prikazane su u Tablici 21.

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

	Adalimumab[a] Maksimalno 160 mg u nultom tjednu / placebo u 1. tjednu N = 30	**Adalimumab[b, c] Maksimalno 160 mg u nultom tjednu i 1. tjednu** N = 47
Klinička remisija	13/30 (43,3%)	28/47 (59,6%)
[a] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu, placebo u 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu [b] Adalimumab 2,4 mg/kg (maksimalno 160 mg) u nultom tjednu i 1. tjednu te 1,2 mg/kg (maksimalno 80 mg) u 2. tjednu [c] Ne uključujući otvorenu indukcijsku dozu adalimumab 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 ≥ 30% u odnosu na početne vrijednosti) u bolesnika s odgovorom u 8. tjednu, cijeljenje sluznice prema FMS-u (definirano kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 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 adalimumaba u dvostruko slijepim dozama održavanja od maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan (0,6 mg/kg) i 40 mg svaki tjedan (0,6 mg/kg) (Tablica 22).

Tablica 22: Rezultati djelotvornosti u 52. tjednu

	Adalimumab[a] Maksimalno 40 mg svaki drugi tjedan N=31	**Adalimumab[b] Maksimalno 40 mg svaki tjedan** N=31
Klinička remisija u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	9/31 (29,0%)	14/31 (45,2%)
Klinički odgovor u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	19/31 (61,3%)	21/31 (67,7%)

Cijeljenje sluznice u bolesnika s odgovorom prema PMS-u u 8. tjednu	12/31 (38,7%)	16/31 (51,6%)
Klinička remisija u bolesnika u remisiji prema PMS-u u 8. tjednu	9/21 (42,9 %)	10/22 (45,5 %)
Remisija bez kortikosteroida u bolesnika s odgovorom prema PMS-u 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 23).

Tablica 23: 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 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 [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 indukcijske skupine primile 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) u 4. tjednu i u 6. tjednu		

Napomena 2: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 8. tjednu smatralo se da nisu ispunili mjere ishoda
Napomena 3: za bolesnike čije su vrijednosti nedostajale u 52. tjednu ili koji su randomizirani za ponovno indukcijsko liječenje ili liječenje održavanja smatralo se da nemaju odgovora za mjere ishoda u 52. tjednu

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

Kvaliteta života

U skupinama liječenim adalimumaba 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

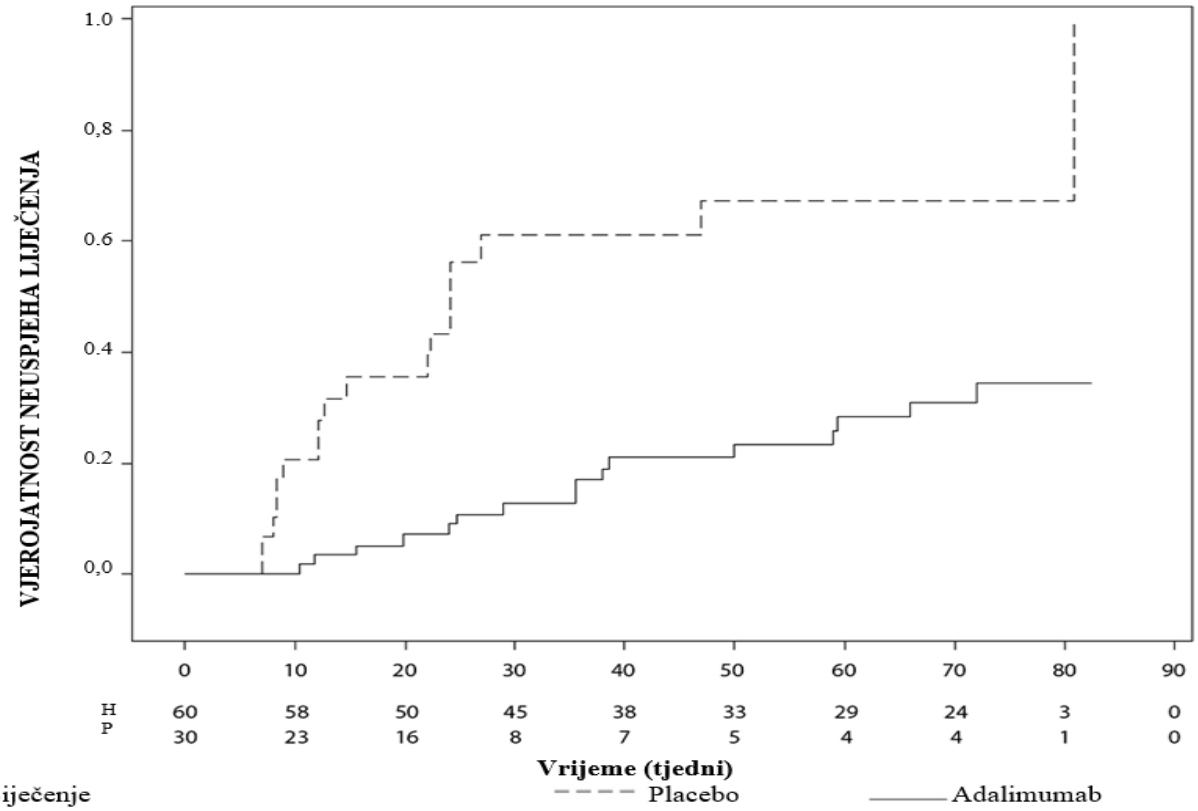
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 ≥ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

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

Klinički odgovor

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

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



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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

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

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

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

Nakon primjene adalimumaba u dozi od 160 mg u nultom tjednu i 80 mg u 2. tjednu u odraslih bolesnika s 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. Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, 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 μg/ml. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali dozu održavanja od 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7 μg/ml.

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

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti (±SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su 9,5 ± 5,6 μg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i 3,5 ± 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 (±SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tjedno) i 6,7 ± 3,5 μg/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 μg/ml. U bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su primali terapiju održavanja dozom adalimumaba od 40 mg svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je oko 8 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 ± 3,28 μg/ml u 52. tjednu. Za bolesnike koji su primali 0,6 mg/kg (maksimalno 40 mg) svaki tjedan, srednja vrijednost (± SD) najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 15,7 ± 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.

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih 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). Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti kod primjene udarne doze u djece u dobi od < 6 godina. Predviđene razine izloženosti ukazuju na to da u odsutnosti metotreksata udarna doza može dovesti do početnog povećanja sistemske izloženosti.

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

Eliminacija

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

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat

glicin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Jedna napunjena štrcaljka ili napunjena brizgalica može se čuvati na temperaturama do maksimalno 25 °C u trajanju do 31 dana. Napunjenu štrcaljku ili napunjenu brizgalicu mora se zaštiti od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 31 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu

Štrcaljka je izrađena od stakla tipa I, s čepom klipa (bromobutil guma) i iglom sa štitnikom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

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

Pakiranja:
- 1 napunjena brizgalica (0,8 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 3 napunjene brizgalice (0,8 ml sterilne otopine) s 4 jastučića natopljena alkoholom.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/20/1513/013

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu

EU/1/20/1513/014

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/20/1513/015
EU/1/20/1513/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

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

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka s jednokratnom dozom od 0,2 ml sadrži 20 mg adalimumaba.

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo smećkasta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Yuflyma je, u kombinaciji s metotreksatom, indicirana 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. Yuflyma se može davati i kao monoterapija ako bolesnik ne podnosi metotreksat 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

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

Plak psorijaza u djece

Yuflyma je indicirana za liječenje teške kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 godine i starijih u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor ili koji nisu prikladni kandidati za topikalnu terapiju i fototerapije.

Crohnova bolest u djece

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

Uveitis u djece

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

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

Tijekom liječenja lijekom Yuflyma potrebno je optimizirati druge istodobno primijenjene terapije (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 Yuflyma za bolesnike s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 i više godina određuje se na temelju tjelesne težine (Tablica 1). Lijek Yuflyma primjenjuje se svaki drugi tjedan supkutanom injekcijom.

Tablica 1. Doza lijeka Yuflyma 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

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže unutar 12 tjedana liječenja. Nastavak liječenja trebalo bi pažljivo preispitati u bolesnika koji ne pokažu poboljšanje tijekom tog razdoblja.

Za ovu indikaciju nema relevantne primjene adalimumaba u bolesnika mlađih od 2 godine.

Yuflyma može biti dostupna u drugim oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Artritis povezan s entezitisom

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

Tablica 2. Doza lijeka Yuflyma u bolesnika 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 u bolesnika mlađih od 6 godina.

Yuflyma može biti dostupna u drugim oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Plak psorijaza u djece

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

Tablica 3. Doza lijeka Yuflyma za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom

Tjelesna težina bolesnika	Režim doziranja
15 kg do < 30 kg	Početna doza od 20 mg, nakon koje slijedi 20 mg svaki drugi tjedan, počevši jedan tjedan nakon početne doze
≥ 30 kg	Početna doza od 40 mg, nakon koje slijedi 40 mg svaki drugi tjedan, počevši jedan tjedan 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 adalimumabom, potrebno je pratiti gore navedene upute o doziranju i trajanju liječenja.

Sigurnost adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom ocijenjena je za vremenski period srednje vrijednosti od 13 mjeseci.

Nema relevantne primjene adalimumaba u djece mlađe od 4 godine za ovu indikaciju.

Yuflyma može biti dostupna i u drugim oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Crohnova bolest u djece

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

Tablica 4. Doza adalimumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću

Bolesnikova težina	Indukcijska doza	Doza održavanja počevši od 4. tjedna
< 40 kg	• 40 mg u 0. tjednu i 20 mg u 2. 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 0. tjednu i 40 mg u 2. tjednu	20 mg svaki drugi tjedan
≥ 40 kg	• 80 mg u 0. tjednu i 40 mg u 2. 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 0. tjednu i 80 mg u 2. tjednu	40 mg svaki drugi tjedan

Bolesnici u kojih se ne postigne zadovoljavajući odgovor mogli bi imati koristi od povećanja doziranja:
- < 40 kg: 20 mg svaki tjedan
- ≥ 40 kg: 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan

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

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

Yuflyma može biti dostupna i u drugim oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Uveitis u djece

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

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

Tablica 5. Doza lijeka Yuflyma za pedijatrijske bolesnike s uveitisom

Bolesnikova težina	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 Yuflyma 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 mlađe od 6 godina (vidjeti dio 5.2).

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

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

Yuflyma može biti dostupna i u drugim oblicima pakiranja, ovisno o terapijskim potrebama pojedinog bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

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

Način primjene

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

Yuflyma je dostupna i u drugim jačinama i oblicima pakiranja.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivna tuberkuloza ili druge teške infekcije, poput sepse, i oportunističke infekcije (vidjeti dio 4.4).

Umjereno do teško zatajenje srca (NYHA razred III/IV) (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno 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 Yuflyma 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 Yuflyma ne smije se započeti u bolesnika s aktivnim infekcijama, uključujući kronične ili lokalizirane infekcije, sve dok se infekcija ne stavi 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, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, prije započinjanja liječenja treba razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Yuflyma (vidjeti *Druge oportunističke infekcije*).

Bolesnike u kojih se za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma razviju nove infekcije potrebno je pozorno pratiti i podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj procjeni. Primjena lijeka Yuflyma mora se obustaviti ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu te je potrebno započeti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok se infekcija ne stavi pod kontrolu. Liječnici trebaju oprezno razmotriti liječenje lijekom Yuflyma 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 Yuflyma 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 Yuflyma (vidjeti dio 4.3).

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

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

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

Primjenu profilakse tuberkuloze također treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma pojave znakovi/simptomi koji upućuju na tuberkuloznu infekciju (npr. perzistirajući kašalj, progresivno propadanje/gubljenje težine, blago povišena tjelesna temperatura, bezvoljnost).

Druge oportunističke infekcije

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

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

Reaktivacija hepatitisa B

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

Nositelje HBV-a u kojih je nužna primjena lijeka Yuflyma 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 Yuflyma i započeti učinkovita antivirusna terapija uz odgovarajuće potporno liječenje.

Neurološki događaji

U rijetkim su slučajevima antagonisti TNF-a, uključujući adalimumab, bili povezani s pojavom novih ili pogoršanjem postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizirajuće bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu i optički neuritis, i periferne demijelinizirajuće bolesti, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Propisivači moraju biti oprezni prilikom razmatranja liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma. 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 Yuflyma i redovito tijekom liječenja kako bi se utvrdili otprije postojeći ili novorazvijeni demijelinizirajući poremećaji središnjeg živčanog sustava.

Alergijske reakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja rijetko su prijavljivane ozbiljne alergijske reakcije povezane s primjenom adalimumaba. Manje često su u kliničkim ispitivanjima zabilježene alergijske reakcije povezane s adalimumabom koje nisu bile ozbiljne. Ozbiljne alergijske reakcije, uključujući anafilaksiju, prijavljivane su nakon primjene adalimumaba. Ako se pojavi anafilaktička reakcija ili kakva druga ozbiljna alergijska reakcija, primjenu lijeka Yuflyma 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 bili su limfomi. Ostali

slučajevi predstavljali su mnoštvo različitih zloćudnih bolesti, uključujući i rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Rizik od pojave zloćudnih bolesti u djece i adolescenata liječenih antagonistima TNF-a ne može se isključiti.

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

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika sa zloćudnim bolestima u anamnezi ili u bolesnika koji su nastavili liječenje adalimumabom nakon obolijevanja od zloćudne bolesti. Zbog toga je potreban dodatan oprez prilikom razmatranja liječenja lijekom Yuflyma 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 Yuflyma 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 nacionalnim 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 Yuflyma pojave znakovi i simptomi koji upućuju na krvne diskrazije (npr. stalna vrućica, nastanak modrica, krvarenje, bljedilo). Ako se dokažu značajne hematološke abnormalnosti, potrebno je razmisliti o prekidu liječenja lijekom Yuflyma u takvih bolesnika.

Cijepljenje

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

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

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

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju jednog drugog antagonista TNF-a zabilježeno je pogoršanje kongestivnog zatajenja srca i povećana smrtnost zbog kongestivnog zatajenja srca. Slučajevi pogoršanja kongestivnog zatajenja srca također su prijavljeni i u bolesnika liječenih adalimumabom. Bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA razred I/II) Yuflyma se mora davati oprezno. Primjena lijeka Yuflyma kontraindicirana je 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 Yuflyma.

Autoimuni procesi

Liječenje lijekom Yuflyma može dovesti do razvoja autoimunih protutijela. Utjecaj dugotrajnog liječenja lijekom adalimumaba na razvoj autoimunih bolesti nije poznat. Ako bolesnik nakon primjene lijeka Yuflyma razvije simptome koji upućuju na sindrom nalik lupusu i pozitivan je na protutijela usmjerena protiv dvolančane DNK, terapija lijekom Yuflyma 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 Yuflyma potreban operativni zahvat potrebno je pomno pratiti zbog moguće pojave infekcija i poduzeti odgovarajuće mjere. Raspoloživi podaci o sigurnosti provedbe artroplastike u bolesnika liječenih adalimumabom su ograničeni.

Opstrukcija tankog crijeva

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

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Vidjeti iznad dio „Cijepljenje”.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,2 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 primjenjivao kao monoterapija. Primjena adalimumaba bez metotreksata rezultirala je povećanim stvaranjem protutijela, povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba (vidjeti dio 5.1).

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj 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 Yuflyma.

Trudnoća

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

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

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

Zbog inhibicije faktora tumorske nekroze α (TNFα),α, adalimumab primijenjen u trudnoći mogao bi utjecati na normalne imunološke odgovore u novorođenčeta. Adalimumab se tijekom trudnoće smije primjenjivati

samo ako je to posve neophodno.

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

Dojenje

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

Plodnost

Nisu dostupni pretklinički podaci o utjecaju adalimumaba na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Yuflyma može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka Yuflyma 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 što su nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova i sinusitis), reakcije na mjestu primjene injekcije (eritem, svrbež, krvarenje, bol ili oticanje), glavobolja i bol u mišićno-koštanom sustavu.

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

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

Pedijatrijska populacija

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

Tablični popis nuspojava

Sljedeći popis nuspojava temelji se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a prikazane su dolje u Tablici 6 prema organskom sustavu i učestalosti: vrlo često ≥ (1/10); često ≥ (1/100 do < 1/10); manje često ≥ (1/1 000 do < 1/100); rijetko ≥ (1/10 000 do < 1/1 000); i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane obrnutim redoslijedom ozbiljnosti. Navedena je najviša primijećena kategorija učestalosti neovisno o indikaciji. Zvjezdica (*) u stupcu „Organski sustav" znači da se detaljnije informacije mogu pronaći u dijelovima 4.3, 4.4 i 4.8.

Tablica 6. 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 *mycobacterium avium*), bakterijske infekcije, infekcije oka, divertikulitis[1)]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*	često	rak kože, isključujući melanom (uključujući bazocelularni karcinom i karcinom skvamoznih stanica), benigne neoplazme
	manje često	limfom**,

		novotvorine na solidnim organima (uključujući rak dojke, novotvorine na plućima i štitnjači), melanom**
	rijetko	leukemija[1)]
	nepoznato	hepatosplenični T-stanični limfom[1)], karcinom Merkelovih stanica (neuroendokrini karcinom kože)[1)] Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava*	vrlo često	leukopenija (uključujući neutropeniju i agranulocitozu), anemija
	često	leukocitoza trombocitopenija
	manje često	idiopatska trombocitopenična purpura
	rijetko	pancitopenija
Poremećaji imunološkog sustava*	često	preosjetljivost, alergije (uključujući sezonske alergije)
	manje često	sarkoidoza[1)], vaskulitis
	rijetko	anafilaksija[1)]
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	povišena razina lipida
	često	hipokalemija povišene razine mokraćne kiseline, odstupanja u razinama natrija u krvi, hipokalcijemija, hiperglikemija, hipofosfatemija, dehidracija
Psihijatrijski poremećaji	često	promjene raspoloženja (uključujući depresiju), anksioznost, nesanica
Poremećaji živčanog sustava*	vrlo često	glavobolja
	često	parestezije (uključujući hipoesteziju), migrena, kompresija korijena živca
	manje često	cerebrovaskularni događaj[1)], tremor, neuropatija
	rijetko	multipla skleroza, demijelinizirajući poremećaji (npr. optički neuritis,Guillain-Barréov sindrom) [1)]

Poremećaji oka	često	oštećenje vida, konjuktivitis, blefaritis, oticanje očiju
	manje često	diplopija
Poremećaji uha i labirinta	često	vertigo
	manje često	gluhoća, tinitus
Srčani poremećaji*	često	tahikardija
	manje često	infarkt miokarda[1)], aritmija, kongestivno zatajenje srca
	rijetko	zastoj srca
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija, navale crvenila, hematomi
	manje često	aneurizma aorte, okluzije arterijskih žila, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja*	često	astma, dispneja, kašalj
	manje često	plućna embolija[1),] intersticijska plućna bolest, kronična opstruktivna plućna bolest, pneumonitis, pleuralna efuzija[1)]
	rijetko	plućna fibroza[1)]
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu, mučnina i povraćanje
	često	krvarenje u probavnom sustavu, dispepsija gastroezofagealna refluksna bolest, *sicca* sindrom
	manje često	pankreatitis, disfagija, edem lica
	rijetko	intestinalna perforacija[1)]
Poremećaji jetre i žuči*	vrlo često	povišena razina jetrenih enzima
	manje često	kolecistitis i kolelitijaza, steatoza jetre, povišena razina bilirubina
	rijetko	hepatitis

		reaktivacija hepatitisa B[1)] autoimuni hepatitis[1)]
	nepoznato	zatajenje jetre[1)]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip (uključujući eksfolijativni osip)
	često	pogoršanje ili nova pojava psorijaze (uključujući palmoplantarnu pustuloznu psorijazu)[1)], urtikarija, stvaranje modrica (uključujući purpuru), dermatitis (uključujući ekcem), pucanje noktiju, hiperhidroza, alopecija[1)], pruritus
	manje često	noćno znojenje, ožiljci
	rijetko	multiformni eritem[1)], Stevens-Johnsonov sindrom[1)], angioedem[1)], kutani vaskulitis[1)], lihenoidne kožne reakcije[1)]
	nepoznato	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa[1)]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	mišićno-koštana bol
	često	spazmi mišića (uključujući povećanje razine kreatin fosfokinaze u krvi)
	manje često	rabdomioliza, sistemski eritemski lupus
	rijetko	sindrom sličan lupusu[1)]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	oštećenje funkcije bubrega, hematurija
	manje često	nokturija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	manje često	erektilna disfunkcija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene uvjeti*	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 DNK), povišena razina laktat dehidrogenaze 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.

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 injekcije

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 adalimumabom, odnosno 1,46 po bolesnik-godini u bolesnika koji su primali placebo ili aktivni kontrolni lijek. Infekcije su prvenstveno uključivale nazofaringitis, infekciju gornjeg dišnog sustava i sinusitis. Većina bolesnika nastavila je primjenjivati adalimumab nakon što je infekcija izliječena.

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

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

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U 249 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 655,6 bolesnik-godina tijekom ispitivanja adalimumaba u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom i artritisom povezanim s entezitisom) nisu primijećene zloćudne bolesti. Dodatno, nisu primijećene zloćudne bolesti u 192 pedijatrijska bolesnika s izloženošću od 498,1 bolesnik-godine u ispitivanjima adalimumaba u

pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolešću. Zloćudne bolesti nisu primijećene ni u 77 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 80,0 bolesnik-godina u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s kroničnom plak psorijazom. Zloćudne bolesti nisu primijećene u 60 pedijatrijskih bolesnika s izloženošću od 58,4 bolesnik-godine u ispitivanju adalimumaba provedenom u pedijatrijskih bolesnika s uveitisom.

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

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

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

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

Autoprotutijela

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

Hepatobilijarni događaji

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

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

U kontroliranim ispitivanjima faze III u kojima se adalimumab primjenjivao u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom, s kontrolnim razdobljem koje je trajalo u rasponu od 4 do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x 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 u trajanju do 52 tjedna, povišenje razine ALT-a ≥ 3 x GGN javilo se u 2,6 % (5/192) bolesnika, od kojih je njih četvero na početku liječenja primalo istodobnu terapiju imunosupresivima.

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

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

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

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

Istodobna primjena azatioprina/6-merkaptopurina

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Yuflyma 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, uz 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 primjene adalimumaba. Bolesnici liječeni adalimumabom obično pokazuju poboljšanje hematoloških znakova kronične upale.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli s reumatoidnim artritisom

Djelovanje adalimumaba ispitivano je u više od 3000 bolesnika u svim kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa. 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 kojeg prethodna terapija barem jednim antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti nije bila uspješna, u kojih nije bio dovoljno djelotvoran metotreksat u dozi od 12,5 do 25 mg (10 mg ako bolesnik ne podnosi metotreksat) jednom tjedno i u kojih je doza metotreksata bila konstantno 10 do 25 mg jednom tjedno. Doze od 20, 40 ili 80 mg adalimumaba ili placeba davane bolesnicima svaki drugi tjedan tijekom 24 tjedna.

Ispitivanje RA II obuhvatilo je 544 bolesnika s umjereno teškim do teškim aktivnim reumatoidnim artritisom u ≥ dobi od 18 godina 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 supkutanom injekcijom ili svaki drugi tjedan naizmjenično s placebom, ili svaki tjedan tijekom 26 tjedana; placebo se primjenjivao svaki tjedan tijekom istog razdoblja. Bolesnici nisu smjeli uzimati nikakve druge antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti.

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

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

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

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

ACR odgovor

Postotak bolesnika liječenih adalimumabom u kojih je postignut terapijski odgovor ACR 20, 50 i 70 bio je podjednak u ispitivanjima RA I, II i III. Rezultati zabilježeni u skupini koja je dobivala 40 mg svaka dva tjedna prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7.
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 n = 113	Placebo MTX[c] n = 200	Adalimumab[b]/ MTX[c] n = 207
ACR 20						
6 mjeseci	13,3 %	65,1 %	19,1 %	46,0 %	29,5%	63,3 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	24,0 %	58,9 %
ACR 50						

6 mjeseci	6,7%	52,4 %	8,2 %	22,1 %	9,5 %	39,1 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	9,5 %	41,5 %
ACR 70						
6 mjeseci	3,3 %	23,8 %	1,8 %	12,4 %	2,5 %	20,8 %
12 mjeseci	ND	ND	ND	ND	4,5 %	23,2 %

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

[b] 40 mg adalimumaba primijenjenog svaki drugi tjedan

[c] MTX = metotreksat

**p < 0,01, adalimumab *u usporedbi s* placebom

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

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

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

U ispitivanjima RA I-IV, bolesnici liječeni adalimumabom postigli su statistički značajne odgovore ACR 20 i 50 u usporedbi s placebom već od jednog 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, a postignuti odgovor održan je tijekom 104 tjedna liječenja (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8.
ACR odgovori u ispitivanju RA V
Postotak bolesnika

Odgovor	**MTX n = 257**	**Adalimumab n = 274**	**Adalimumab/MTX n = 268**	**p-vrijednost[a]**	**p-vrijednost[b]**	**p-vrijednost[c]**
ACR 20						
52. tjedan	62,6 %	54,4 %	72,8 %	0,013	< 0,001	0,043
104. tjedan	56,0 %	49,3 %	69,4 %	0.002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52. tjedan	45,9 %	41,2 %	61,6 %	< 0,001	< 0,001	0,317
104. tjedan	42,8 %	36,9 %	59,0 %	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52. tjedan	27,2 %	25,9 %	45,5 %	< 0,001	< 0,001	0,656

104. tjedan	28,4 %	28,1 %	46,6 %	< 0,001	< 0,001	0,864

[a] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[b] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

[c] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

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

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

Radiografski odgovor

U ispitivanju RA III, u kojem je srednje trajanje reumatoidnog artritisa u bolesnika liječenih adalimumabom bilo 11 godina, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (engl. *Total Sharp Score*, TSS) i njezinih komponenti, rezultata za eroziju i rezultata za suženje zglobnih prostora. Radiološki nalazi u bolesnika liječenih kombinacijom adalimumaba i metotreksata su nakon 6 i 12 mjeseci pokazali znatno manju radiološku progresiju nego u bolesnika liječenih samo metotreksatom (vidjeti Tablicu 9).

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

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

	Placebo/ MTX[a]	Adalimumab/MTX 40 mg svaki drugi tjedan	Placebo/MTX-adalimumab/MTX (interval pouzdanosti od 95 %[b])	p-vrijednost
Ukupan zbroj bodova prema Sharpu	2,7	0,1	2,6 (1,4, 3,8)	< 0,001[c]
Rezultat za eroziju	1,6	0,0	1,6 (0,9, 2,2)	< 0,001
JSN[d] rezultat	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,5)	0.002

[a] ametotreksat
[b] intervali pouzdanosti od 95 % za razlike između metotreksata i adalimumaba s obzirom na promjene rezultata.
[c] na osnovi analize ranga
[d] Suženje zglobnih prostora (engl. *Joint Space Narrowing*)

U ispitivanju RA V, strukturno oštećenje zglobova procjenjivalo se radiološki, a izraženo je promjenom ukupnog zbroja bodova prema Sharpu (Tablica 10).

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

	MTX n = 257 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab n = 274 (95 % interval pouzdanosti)	Adalimumab/ MTX n = 268 (95 % interval pouzdanosti)	p-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

[a] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije metotreksatom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.
[b] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i kombinirane terapije adalimumabom i metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.
[c] p-vrijednost dobivena sparenom usporedbom monoterapije adalimumabom i monoterapije metotreksatom uz primjenu Mann-Whitney U testa.

Nakon 52 i 104 tjedna liječenja, postotak bolesnika bez progresije bolesti (promjena početnog ukupnog zbroja bodova prema Sharpu ≤ 0,5) bio je značajno veći u skupini liječenoj kombinacijom adalimumaba i metotreksata (63,8 % odnosno 61,2 %) u usporedbi sa skupinom koja je dobivala monoterapiju metotreksatom (37,4 % odnosno 33,5 %, p < 0,001) i monoterapiju adalimumaba (50,7 %, p < 0,002 odnosno 44,5 %, p < 0,001).

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

Kvaliteta života i fizička funkcija

Kvaliteta života vezana uz zdravlje i fizička funkcija ocjenjivale su se uz pomoć indeksa onesposobljenosti Upitnika za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. Health Assessment Questionnaire, HAQ) u četiri originalna adekvatna i dobro kontrolirana klinička ispitivanja, a to je bila i unaprijed određena primarna mjera ishoda nakon 52 tjedna liječenja u ispitivanju RA III. U sva je četiri ispitivanja pri svim dozama/režimima davanja adalimumaba zabilježeno statistički značajno veće poboljšanje indeksa onesposobljenosti HAQ od početka ispitivanja do 6. mjeseca nego kod placeba, a u ispitivanju RA III isto je primijećeno i u 52. tjednu. Rezultati Kratke zdravstvene ankete (engl. *Short Form Health Survey*, SF 36) podupiru te nalaze za sve doze/režime davanja adalimumaba u sva četiri ispitivanja, sa statistički značajnim rezultatom za

cjelokupnu fizičku komponentu (engl. *Physical Component Summary*, PCS) te statistički značajno boljom ocjenom boli i vitalnosti pri dozi od 40 mg svaki drugi tjedan. Statistički značajno smanjenje umora prema rezultatu dobivenom funkcionalnom ocjenom terapije kroničnih bolesti (engl. *Functional Assessment Of Chronic Illness Therapy*, FACIT) zabilježeno je u sva tri ispitivanja u kojima je taj parametar ispitivan (ispitivanja RA I, III, IV).

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

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

Plak psorijaza u odraslih

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ispitivale su se u odraslih bolesnika s kroničnom plak psorijazom (zahvaćeno ≥ 10 % površine tijela i rezultat prema ljestvici za ocjenjivanje zahvaćenosti kože i težine 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) ocijenjeno je 1212 bolesnika u tri razdoblja liječenja. U razdoblju A bolesnici su primali placebo ili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaka dva tjedna, počevši tjedan dana nakon početne doze. Nakon 16 tjedana terapije, bolesnici u kojih je postignut barem odgovor PASI 75 (poboljšanje PASI rezultata za barem 75 % u odnosu na početak terapije) ušli su u razdoblje B (otvoreni dio ispitivanja) i primali po 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan. Bolesnici u kojih se do 33. tjedna održao odgovor ≥ PASI 75, a koji su u razdoblju A bili randomizirani za terapiju aktivnim lijekom, ponovno su randomizirani u razdoblju C tako da su tijekom dodatnih 19 tjedana primali ili adalimumab od 40 mg svaki drugi tjedan ili placebo. Srednja početna vrijednost PASI rezultata u svim ispitivanim skupinama iznosila je 18,9, a rezultat prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician's Global Assessment*, PGA) kretao se u rasponu od „umjerenog" (53 % uključenih ispitanika) do „teškog" (41 %) i „vrlo teškog" (6 %).

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

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

U ispitivanjima Psoriasis Study I i II primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika u kojih je od početka

ispitivanja do 16. tjedna postignut odgovor PASI 75 (vidjeti Tablice 11 i 12).

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

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

	Placebo N = 53 n (%)	**MTX N = 110 n (%)**	**Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 108 n (%)**
≥ PASI 75	10 (10,9)	39 (35,5)	86 (79,6) [a, b]
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) [c, d]
PGA: bez bolesti/minimalno	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) [a, b]
[a] p < 0,001 adalimumab naspram placeba [b] p < 0,001 adalimumab naspram metotreksata [c] p < 0,01 adalimumab naspram placeba [d] p < 0,05 adalimumab naspram metotreksata			

U ispitivanju Psoriasis Study I, u 28 % bolesnika s odgovorom PASI 75 kojima je u 33. tjednu pri ponovnoj randomizaciji dodijeljen placebo, u usporedbi s 5 % bolesnika koji su nastavili primjenjivati adalimumab (p < 0,001), uočen je „gubitak primjerenog odgovora“ (PASI rezultat nakon 33. tjedna te u 52. tjednu ili prije njega koji je rezultirao odgovorom < PASI 50 u odnosu na početak terapije, uz porast PASI rezultata za najmanje 6 bodova u odnosu na 33. tjedan). Među bolesnicima u kojih je nastupio gubitak primjerenog odgovora nakon ponovne randomizacije u skupinu koja je primala placebo, a koji su potom uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja, odgovor PASI 75 ponovno je postignut u 38 % (25/66) bolesnika nakon 12 tjedana terapije, odnosno u 55 % (36/66) bolesnika nakon 24 tjedna terapije.

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

Ukupno je 347 bolesnika sa stabilnim odgovorom na terapiju sudjelovalo u procjeni ukidanja i ponovnog uvođenja terapije u otvorenom produžetku ispitivanja. U razdoblju kada je terapija bila ukinuta, simptomi psorijaze su se s vremenom vratili, uz medijan vremena do relapsa od oko 5 mjeseci (pogoršanje na PGA

rezultat „umjereno" ili gore). Niti jedan od tih bolesnika nije doživio povrat (rebound) bolesti u razdoblju kada je terapija bila ukinuta. Ukupno je 76,5 % (218/285) bolesnika kojima je liječenje ponovno uvedeno imalo PGA odgovor „bez bolesti" ili „minimalno" nakon 16 tjedana ponovnog liječenja, bez obzira na to jesu li doživjeli relaps u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto (69,1 % [123/178] za bolesnike s relapsom odnosno 88,8 % [95/107] za bolesnike bez relapsa u razdoblju kada je liječenje bilo ukinuto). Tijekom ponovnog liječenja uočen je sličan profil sigurnosti kao i prije ukidanja liječenja.

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

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

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

U ispitivanju Psoriasis Study IV uspoređivale su se djelotvornost i sigurnost adalimumaba u odnosu na placebo u 217 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom noktiju. Bolesnici su primili adalimumab u početnoj dozi od 80 mg, a potom po 40 mg svaki drugi tjedan (počevši tjedan dana nakon početne doze) ili placebo tijekom 26 tjedana, nakon čega je slijedilo otvoreno liječenje adalimumabom tijekom dodatnih 26 tjedana. Ocjena psorijaze noktiju uključivala je modificirani indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Modified Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI), liječnikovu opću procjenu psorijaze noktiju na rukama (engl. *Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis,* PGA-F) te indeks težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index,* NAPSI) (vidjeti Tablicu 13). 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 13.
Rezultati djelotvornosti u 16., 26. i 52. tjednu ispitivanja Ps IV

Mjera ishoda	16. tjedan Placebom kontrolirano		26. tjedan Placebom kontrolirano		52. tjedan Otvoreno
	Placebo N=108	adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Placebo N=108	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 109	Adalimumab 40 mg svaki drugi tjedan N = 80
≥ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0[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.

Crohnova bolest u odraslih

Sigurnost i djelotvornost 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 imunomodulatora bile su dozvoljene te je 80 % bolesnika nastavilo uzimati barem jedan od ovih lijekova.

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

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

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

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

	Ispitivanje CD I: bolesnici koji nisu prije uzimali infliksimab			**Ispitivanje CD II: bolesnici koji su prethodno 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 < 0,0001

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

U 4. tjednu ispitivanja CD III 58 % bolesnika (499/854) imalo je klinički odgovor i bilo je uvršteno u primarnu analizu. 48% bolesnika koji su imali klinički odgovor u 4. tjednu već je prije koristilo neki drugi

antagonist TNF-a. Stope održavanja remisije i stope odgovora nalaze se u Tablici 15. Rezultati kliničke remisije održali su se relativno stalnim bez obzira na prethodno liječenje antagonistima TNF-a.

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

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

	Placebo	**40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan**	**40 mg adalimumaba svaki tjedan**
26. tjedan	**N=170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinička remisija	17%	40 %*	47 %*
Klinički odgovor (CR-100)	27 %	52 %*	52 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida >= 90 dana[a]	3% (2/661)	19% (11/58) **	15 % (11/74)**
56. tjedan	**N=170**	**N = 172**	**N = 157**
Klinička remisija	12%	36 %*	41 %*
Klinički odgovor (CR-100)	17%	41 %*	48 %*
Bolesnici u remisiji bez primjene steroida >= 90 dana[a]	5% (3/66)	29 % (17/58)*	20 % (15/74)**

* p < 0,001 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
** p < 0,02 za adalimumab naspram placeba, sparena usporedba udjela
[a] Onih koji su na početku uzimali kortikosteroide

Među bolesnicima koji u 4. tjednu nisu imali odgovor, 43 % bolesnika koji su primali adalimumab kao terapiju održavanja imalo je klinički odgovor do 12. tjedna u odnosu na 30 % u skupini bolesnika koji su uzimali placebo kao terapiju održavanja. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna. To pokazuje da neki bolesnici koji u 4. tjednu nisu imali klinički odgovor mogu imati koristi ako se terapija nastavi do 12. tjedna.

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

Kvaliteta života

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

Uveitis u odraslih

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u odraslih bolesnika s neinfektivnim intermedijarnim, posteriornim i panuveitisom, isključujući bolesnike s izoliranim anteriornim uveitisom, u dvama randomiziranim, dvostruko maskiranim, placebom 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 adalimumabu.

Klinički odgovor

Rezultati iz obaju ispitivanja pokazali su statistički značajno smanjenje rizika od neuspjeha liječenja u bolesnika liječenih adalimumabom u odnosu na one koji su primali placebo (vidjeti Tablicu 16). Oba su ispitivanja pokazala rani i održan učinak adalimumaba na stopu neuspjeha liječenja u odnosu na placebo (vidjeti Sliku 1).

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

Analiza **Liječenje**	**N**	**Neuspjeh N (%)**	**Medijan vremena do neuspjeha (mjeseci)**	**HR[a]**	**CI 95 % za HR[a]**	***p*-vrijednosti[b]**
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 6. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV I **Primarna analiza (ITT)**						
placebo	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Adalimumab	110	60 (54,5)	5,6	0.50	0,36, 0,70	< 0,001
Vrijeme do neuspjeha liječenja u 2. tjednu ili nakon njega u ispitivanju UV II **Primarna analiza (ITT)**						
placebo	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Adalimumab	115	45 (39,1)	NP[c]	0.57	0,39, 0,84	0,004

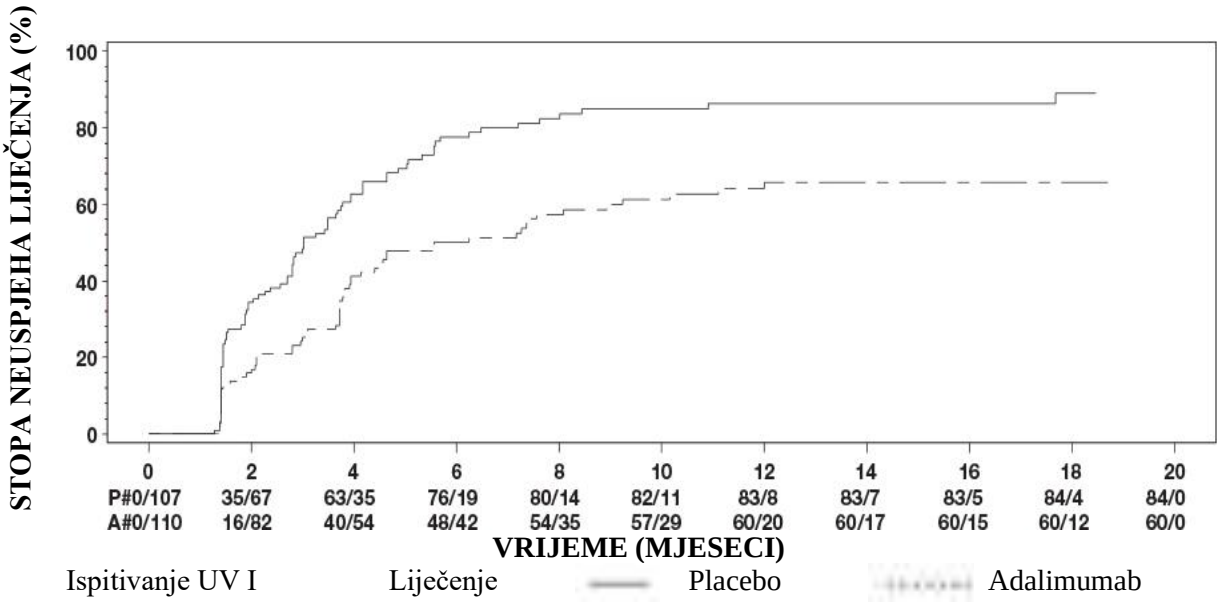
Napomena: Neuspjeh liječenja u 6. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV I) odnosno u 2. tjednu ili nakon njega (ispitivanje UV II) smatrao se događajem. Bolesnici koji su izašli iz ispitivanja zbog razloga koji nisu bili neuspjeh liječenja bili su cenzurirani u trenutku izlaska iz ispitivanja.

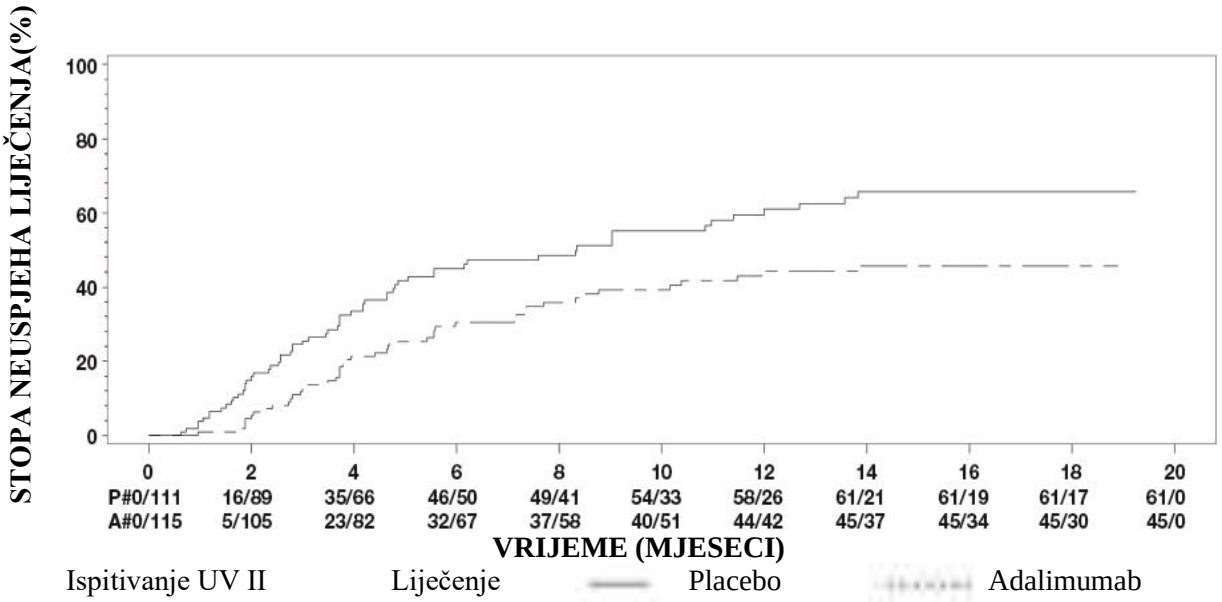
g HR za adalimumab naspram placeba iz regresije proporcionalnih hazarda, uz liječenje kao faktor.

h Dvostrana *P*-vrijednost iz log rang testa.

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

Kvaliteta života

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

Imunogenost

Stvaranje protutijela na adalimumab povezano je s bržim klirensom i smanjenom djelotvornošću adalimumaba. Nema očite korelacije prisutnosti protutijela na adalimumab s pojavom štetnih događaja.

U bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 4 do 17 godina, protutijela na adalimumab identificirana su u 15,8% (27/171) bolesnika liječenih adalimumabom. U bolesnika koji nisu istodobno primali metotreksat incidencija je bila 25,6% (22/86), u usporedbi s 5,9% (5/85) u bolesnika koji su primali adalimumab uz metotreksat. U bolesnika s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom u dobi od 2 do < 4 godine ili onih u dobi od 4 i više godina i tjelesne težine < 15 kg, protutijela na adalimumab nađena su u 7% (1/15) bolesnika, a taj je jedan bolesnik istodobno primao metotreksat.

U bolesnika s artritisom povezanim s entezitisom, protutijela na adalimumab identificirana su u 10,9% (5/46) bolesnika liječenih adalimumabom. U bolesnika koji nisu istodobno primali metotreksat incidencija je bila 13,6% (3/22), u usporedbi s 8,3% (2/24) u bolesnika koji su primali adalimumab uz metotreksat.

U bolesnika u ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa I, II i III, između 6. i 12. mjeseca terapije u više vremenskih točaka vršene su pretrage kako bi se utvrdila prisutnost protutijela na adalimumab. U pivotalnim ispitivanjima, protutijela na adalimumab nađena su u 5,5% (58/1053) bolesnika koji su primali adalimumab u odnosu na 0,5% (2/370) bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika koji nisu istodobno primali metotreksat incidencija je bila 12,4% u odnosu na 0,6% u bolesnika koji su primali adalimumab uz metotreksat.

U pedijatrijskih bolesnika s psorijazom, protutijela na adalimumab nađena su u 5/38 ispitanika (13%) liječenih monoterapijom adalimumabom u dozi od 0,8 mg/kg.

U odraslih bolesnika sa psorijazom protutijela na adalimumab nađena su u 77/920 ispitanika (8,4%) liječenih adalimumabom kao monoterapijom.

U odraslih bolesnika s plak psorijazom koji su dugoročno liječeni adalimumabom u monoterapiji i koji su sudjelovali u ispitivanju ukidanja i ponovnog uvođenja terapije, stopa protutijela na adalimumab nakon ponovnog uvođenja terapije (11 od 482 ispitanika, 2,3%) bila je slična stopi opaženoj prije ukidanja terapije (11 od 590 ispitanika, 1,9%).

U bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, stopa stvaranja protutijela na adalimumab u bolesnika koji su primali adalimumab bila je 3,3%.

Protutijela na adalimumab nađena su u 7/269 ispitanika (2,6%) s Crohnovom bolešću.

U odraslih bolesnika s nezaraznim uveitisom, protutijela na adalimumab nađena su u 4,8% (12/249) bolesnika liječenih adalimumabom.

Zbog toga što je analiza imunogenosti specifična za svaki lijek, nije prikladno uspoređivati stope protutijela kod različitih lijekova.štetnih događaja.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis (pJIA)

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

pJIA-I

Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocijenjene su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama koje je uključivalo 171 dijete (u dobi od 4 do 17 godina) s poliartikularnim JIA. U otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja bolesnici su podijeljeni u dvije skupine, jednu koja je uzimala metotreksat (označena s MTX) i onu koja nije (označena s ne-MTX). Bolesnici u ne-MTX skupini ili nikad nisu uzimali metotreksat ili su ga prestali uzimati bar dva tjedna prije uzimanja ispitivanog lijeka. Bolesnici su i dalje uzimali stabilne doze NSAIL-ova i/ili prednizona (≤ 0,2 mg/kg/dan ili najviše 10 mg/dan). U ovoj otvorenoj uvodnoj fazi ispitivanja svi bolesnici su primali 24 mg/m$_2$ adalimumaba do maksimalne doze od 40 mg adalimumaba, svaki drugi tjedan kroz 16 tjedana. Raspodjela bolesnika prema dobi te minimalnoj i maksimalnoj dozi i medijanu doze tijekom ove faze prikazan je u Tablici 17.

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

Dobna skupina	Početni broj bolesnika, n (%)	Minimalna doza, medijan doze i maksimalna doza
4 do 7 godina	31 (40,1)	10, 20 i 25 mg
8 do 12 godina	71 (40, 95)	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 (engl. *American College of Rheumatology 30*) mogli su biti randomizirani u dvostruko slijepu fazu ispitivanja i primati ili 24 mg/m^2 adalimumaba, do maksimalne doze od 40 mg, ili placebo, svaki drugi tjedan kroz 32 tjedna ili do razbuktavanja bolesti. Razbuktavanje bolesti definiralo se kao pogoršanje za ≥ 30 % od početnog stanja u ≥ 3 od 6 ključnih kriterija za pedijatrijski ACR, prisutnošću ≥ 2 aktivna zgloba i poboljšanjem za > 30 % u najviše 1 od 6 kriterija. Nakon 32 tjedna ili nakon razbuktavanja bolesti bolesnici su mogli biti uključeni u otvoreni produžetak ispitivanja.

Tablica 18.
Pedijatrijski odgovori ACR 30 u ispitivanju kod JIA

Skupina	**MTX**	**Bez MTX-a**
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)
Razbuktavanje bolesti na kraju 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 razbuktavanja bolesti	>32 tjedna	3 tjedna	>32 tjedna	14 tjedna

[a] Pedijatrijski odgovori ACR 30/50/70 nakon 48 tjedana bili su značajno veći nego u skupini koja je uzimala placebo
[b] p = 0,015
[c] p = 0,031

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

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

pJIA II

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

U 12. i 24. tjednu, pedijatrijski odgovor ACR30 bio je 93,5 %, odnosno 90,0 %, što je utvrđeno na temelju zabilježenih podataka. Udio ispitanika s pedijatrijskim odgovorom ACR50/70/90 u 12. i 24. tjednu bio je 90,3 % / 61,3 % / 38,7 %, odnosno 83,3 % / 73,3 % / 36,7 %. Među onima koji su odgovorili na terapiju (pedijatrijski odgovor ACR 30) u 24. tjednu (n = 27 od 30 bolesnika), pedijatrijski odgovori ACR 30 održali su se do 60 tjedana u otvorenom produžetku ispitivanja u bolesnika koji su primali adalimumab kroz ovo razdoblje. Ukupno, 20 ispitanika je liječeno 60 tjedana ili duže.

Artritis povezan s entezitisom

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

Plak psorijaza u djece

Djelotvornost adalimumaba ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 114 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 4 ili više godina s teškom kroničnom plak psorijazom (koja se definirala kao PGA rezultat od ≥ 4 ili zahvaćenost površine tijela od > 20 % ili zahvaćenost površine tijela od > 10 % uz vrlo debele lezije 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 19.
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 [c] P = 0,083, adalimumab 0,8 mg/kg naspram MTX		

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

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

Crohnova bolest u djece

Djelotvornost i sigurnost adalimumaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju indukcijske terapije i terapije održavanja dozama ovisnim o tjelesnoj težini

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

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

U četvrtom tjednu su ispitanici randomizirani u omjeru 1:1 na temelju njihove tjelesne težine u tom trenutku za liječenje niskom dozom ili standardnom dozom održavanja, kako je prikazano u Tablici 20.

Tablica 20. Režim održavanja

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

Rezultati djelotvornosti

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

Stope kliničke remisije i kliničkog odgovora (definirano kao smanjenje PCDAI rezultata za barem 15 bodova od početne vrijednosti) prikazane su u Tablici 21. Stope prestanka uzimanja kortikosteroidaili imunomodulatora prikazane su u Tablici 22.

Tablica 21.
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece
PCDAI klinička remisija i odgovor

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan N = 93	**Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan N = 95**	**p-vrijednost***
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 22
Ispitivanje kod Crohnove bolesti u djece
Prestanak uzimanja kortikosteroida ili imunomodulatora i remisija fistula

	Standardna doza 40/20 mg svaki drugi tjedan	**Niska doza 20/10 mg svaki drugi tjedan**	**p-vrijednost[1]**
Prekinuta primjena kortikosteroida	**N = 33**	**N = 38**	
26. tjedan	84,8 %	65,8 %	0,066

52. tjedan	69,7 %	60,5 %	0,420
Prekinuta primjena imunomodulatora[2]	**N = 60**	**N = 57**	
52. tjedan	30,0 %	29,8 %	0,983
Remisija fistula[3]	**N = 15**	**N = 21**	
26. tjedan	46,7 %	38,1 %	0,608
52. tjedan	40,0 %	23,8 %	0,303

[4] p-vrijednost za standardnu dozu u usporedbi s niskom dozom.

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

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

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

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

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

Uveitis u djece

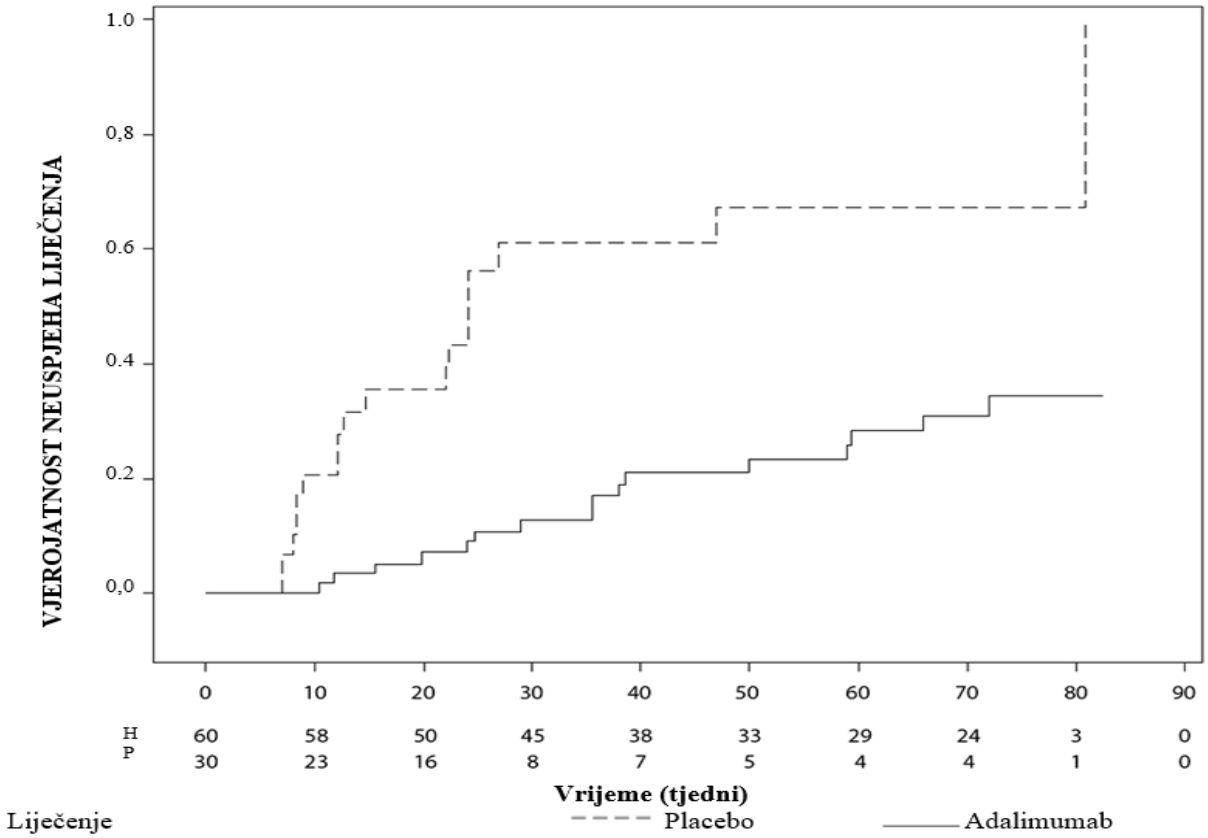
Sigurnost i djelotvornost adalimumaba ocjenjivale su se u randomiziranom, dvostruko maskiranom, kontroliranom ispitivanju provedenom u 90 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina koji su imali aktivan neinfektivni anteriorni uveitis povezan s JIA i koji su bili refraktorni na najmanje 12 tjedana 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 ≥ 30 kg) svaki drugi tjedan u kombinaciji s metotreksatom u dozi koju su primali na početku ispitivanja.

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

Klinički odgovor

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

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



Napomena: P = Placebo (broj bolesnika pod rizikom); A = 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 poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA) u dobi od 4 do 17 godina, srednja vrijednost najniže koncentracije adalimumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (vrijednosti mjerene od 20. do 48. tjedna) bila je 5,6 ± 5,6 µg/ml (102 % CV) za adalimumab bez istodobne primjene metotreksata i 10,9 ± 5,2 µg/ml (47,7 % CV) uz istodobnu primjenu metotreksata.

U bolesnika s poliartikularnim JIA 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 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).

U pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću, otvorena indukcijska doza adalimumaba bila je 160/80 mg ili 80/40 mg u nultom, odnosno drugom tjednu, ovisno o graničnoj vrijednosti za tjelesnu težinu od 40 kg. U četvrtom su tjednu bolesnici na temelju tjelesne težine

randomizirani u omjeru 1:1 u skupinu koja je dobivala standardnu dozu (40/20 mg svaki drugi tjedan) ili nisku dozu (20/10 mg svaki drugi tjedan) kao terapiju održavanja. Srednje vrijednosti (±SD) najnižih koncentracija adalimumaba u serumu u 4. tjednu bile su 15,7 ± 6,6 μg/ml u bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg (160/80 mg) i 10,6 ± 6,1 μg/ml u bolesnika tjelesne težine < 40 kg (80/40 mg).

U bolesnika koji su nastavili terapiju na koju su randomizirani, srednje vrijednosti (±SD) najnižih koncentracija adalimumaba u 52. tjednu bile su 9,5 ± 5,6 μg/ml za skupinu koja je primala standardnu dozu i 3,5 ± 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 (±SD) koncentracija adalimumaba u serumu u 52. tjednu bile su 15,3 ± 11,4 μg/ml (40/20 mg, tjedno) i 6,7 ± 3,5 μg/ml (20/10 mg, tjedno).

Izloženost adalimumabu u pedijatrijskih 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). 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 u tri ispitivanja bila je 64 %. Nakon pojedinačnih intravenskih doza koje su se kretale od 0,25 do 10 mg/kg, koncentracije su bile proporcionalne dozi. Nakon primjene doza od 0,5 mg/kg (~40 mg) klirens je bio u rasponu od 11 do 15 ml/sat, a volumen raspodjele (V_{ss}) je iznosio od 5 do 6 litara. Srednji poluvijek u terminalnoj fazi iznosi približno dva tjedna. Koncentracije adalimumaba u sinovijalnoj tekućini nekolicine bolesnika s reumatoidnim artritisom iznosile su 31 – 96 % koncentracija u serumu.

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

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

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. Tijekom razdoblja indukcije u bolesnika s Crohnovom bolešću, 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 μg/ml. U bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali dozu održavanja od 40 mg adalimumaba svaki drugi tjedan, srednja vrijednost najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je približno 7 μg/ml.

U odraslih bolesnika s uveitisom, udarna doza adalimumaba od 80 mg u nultom tjednu 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 dozom od 80 mg svaki drugi tjedan i u onih liječenih dozom od 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 tjelesne težine ≥ 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 za razlike u tjelesnoj težini, činilo se da spol i dob imaju minimalnog učinka na klirens adalimumaba. Primijećeno je da su razine slobodnog adalimumaba u serumu (onoga koji nije vezan za protutijela na adalimumab) niže u bolesnika s mjerljivim razinama protutijela na adalimumab.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina
natrijev acetat trihidrat
glicin
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Jedna napunjena štrcaljka može se čuvati na temperaturi do maksimalno 25 °C u trajanju do 31 dana.
Napunjenu štrcaljku mora se zaštiti od svjetlosti i zbrinuti ako se ne iskoristi unutar 31 dana.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i iglom sa zaštitom za iglu (termoplastični elastomer).

Pakiranja:
- 1 napunjena štrcaljka (0,2 ml sterilne otopine) s 2 jastučića natopljena alkoholom.
- 2 napunjene štrcaljke (0,2 ml sterilne otopine), s 2 jastučića natopljena alkoholom.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/20/1513/017
EU/1/20/1513/018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. veljače 2021.

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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI 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. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republika Koreja

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francuska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Njemačka

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

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 Yuflyma na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa. Edukacijski program sastoji se od Kartice s podsjetnikom za bolesnika.

Kartica s podsjetnikom za bolesnika sadrži važne sigurnosne informacije kojih bolesnik mora biti svjestan prije i tijekom liječenja lijekom Yuflyma. Svrha ove kartice s podsjetnikom je istaknuti rizik od ozbiljnih infekcija, tuberkuloze, maligniteta, demijelinizacijskih poremećaja (uključujući multiplu sklerozu [MS], Guillain-Barréov sindrom [GBS] i optički neuritis [ON]) te bolesti BCG nakon cijepljenja živim cjepivima BCG u djece izložene lijeku Yuflyma in utero.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurava da u svakoj zemlji članici EU gdje se Yuflyma nalazi na tržištu, svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje i svi bolesnici od kojih se očekuje primjena adalimumaba imaju pristup / primili su sljedeći edukacijski materijal:

Kartice s podsjetnikom za bolesnika (odrasle i djecu) sadrži sljedeće ključne elemente:

- liječenje lijekom Yuflyma može povećati rizik od infekcija, uključujući tuberkulozu, rak i probleme sa živčanim sustavom;
- znakove ili simptome ovih sigurnosnih problema i kada potražiti pomoć zdravstvenog radnika;
- značaj neprimanja živih cjepiva i informiranja zdravstvenog radnika o tome da je bolesnik/bolesnica podvrgnut(a) liječenju u slučaju trudnoće;
- upute za evidentiranje zaštićenog imena i broja serije lijeka kako bi se osigurala sljedivost;
- kontaktne podatke liječnika koji je propisao adalimumab.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80, voda za injekcije.
Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene štrcaljke
2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene štrcaljke
4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih štrcaljki
6 jastučića natopljenih alkoholom

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu
2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu
2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu
4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu
6 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Napunjene štrcaljke čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1513/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/20/1513/002 2 napunjene štrcaljke

EU/1/20/1513/003 4 napunjene štrcaljke
EU/1/20/1513/004 6 napunjenih štrcaljki
EU/1/20/1513/005 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu
EU/1/20/1513/006 2 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu
EU/1/20/1513/007 4 napunjene štrcaljke sa štitnikom za iglu
EU/1/20/1513/008 6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yuflyma 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 ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Yuflyma 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/0,4 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene brizgalice
2 jastučića natopljena alkoholom

4 napunjene brizgalice
4 jastučića natopljena alkoholom

6 napunjenih brizgalica
6 jastučića natopljenih alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1513/009 1 napunjena brizgalica
EU/1/20/1513/010 2 napunjene brizgalice
EU/1/20/1513/011 4 napunjene brizgalice
EU/1/20/1513/012 6 napunjenih brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yuflyma 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Yuflyma 40 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

40 mg/0,4 ml

6.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80, voda za injekcije.
Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 jastučića natopljena alkoholom

1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu
2 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1513/013 1 napunjena štrcaljka
EU/1/20/1513/014 1 napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yuflyma 80 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 ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Yuflyma 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

80 mg/0,8 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80, voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena brizgalica
2 jastučića natopljena alkoholom

3 napunjene brizgalice
4 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Napunjene brizgalice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1513/015 1 napunjena brizgalica
EU/1/20/1513/016 3 napunjene brizgalice

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yuflyma 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

7. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Yuflyma 80 mg injekcija
adalimumab
s.c.

8. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

9. ROK VALJANOSTI

EXP

10. BROJ SERIJE

Lot

11. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

80 mg/0,8 ml

12.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka od 0,2 ml sadrži 20 mg adalimumaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80, voda za injekcije.
Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 napunjena štrcaljka
2 jastučića natopljena alkoholom

2 napunjene štrcaljke
2 jastučića natopljena alkoholom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutana primjena

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu primjenu.

Za primjenu u djece

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Pogledajte uputu o lijeku za detalje o alternativnim mjerama čuvanja.

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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

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

EU/1/20/1513/017 2 napunjene štrcaljke
EU/1/20/1513/018 1 napunjena štrcaljka

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Yuflyma 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Yuflyma 20 mg injekcija
adalimumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

20 mg/0,2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu o lijeku. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika**, koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Yuflyma.
- 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 Yuflyma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma
3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yuflyma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za upotrebu

1. Što je Yuflyma i za što se koristi

Yuflyma sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Yuflyma je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:
- reumatoidni artritis
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis
- artritis povezan s entezitisom
- ankilozantni spondilitis
- aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozatnog spondilitisa
- psorijatični artritis
- plak psorijaza
- gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnova bolest
- ulcerozni kolitis
- neinfektivni uveitis

Djelatna tvar u lijeku Yuflyma, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNFα), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti

povišene. Vezivanjem za TNFα, Yuflyma smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u odraslih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, lijek Yuflyma može se primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Yuflyma može usporiti oštećenje zglobova uzrokovano upalnom bolešću i može poboljšati njihovu pokretljivost.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je upalna bolest zglobova.

Yuflyma je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Artritis povezan s entezitisom

Artritis povezan s entezitisom je upalna bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Yuflyma je namijenjena liječenju artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Yuflyma je namijenjena liječenju teškog oblika ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova koja je obično povezana s psorijazom.

Yuflyma je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Yuflyma može usporiti oštećenje zglobova uzrokovano bolešću i može poboljšati njihovu pokretljivost. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Plak psorijaza

Plak psorijaza je 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih i
- teškog oblika kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina.

Yuflyma može smanjiti broj nodula i apscesa koje uzrokuje bolest te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava. Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerene do teške Crohnove bolesti u odraslih i
- umjerene do teške Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Nezarazni uveitis

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Yuflyma je namijenjena 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). Yuflyma djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma

Nemojte primjenjivati lijek Yuflyma:

- ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- ako bolujete od aktivne tuberkuloze ili drugih teških infekcija (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 Yuflyma.

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsištu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Yuflyma i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

- Dok primate lijek Yuflyma, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako imate tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju:
  - tuberkulozu
  - infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama
  - tešku infekciju krvi (sepsa)

  U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Vaš liječnik Vam može reći da neko vrijeme prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

- Recite svom liječniku ako živite ili putujete u područjima gdje su vrlo česte gljivične infekcije (primjerice histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza).

- Recite svom liječniku ako ste ranije imali infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.

- Ako ste stariji od 65 godina, postoji veća mogućnost da dobijete infekciju dok primjenjujete lijek Yuflyma. Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja

lijekom Yuflymom. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Tuberkuloza

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako ste ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako imate aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Yuflyma.
  - Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Yuflyma prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**.
  - Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako ste primili liječenje za prevenciju tuberkuloze.
  - Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Hepatitis B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om.
  - Liječnik treba provjeriti imate li HBV. U nositelja HBV-a Yuflyma može uzrokovati ponovno aktiviranje virusa.
  - U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se spremate imati kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da primjenjujete lijek Yuflyma. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Yuflyma.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća zaštitni sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Yuflyma donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati infekcije.

  - Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo koje cjepivo.
  - Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.
  - Ako ste lijek Yuflyma uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do približno pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu lijeka Yuflyma u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Yuflyma kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Yuflyma, liječnik mora pomno nadzirati 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 Yuflyma.

Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Vaš liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, blage modrice ili ako jako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Yuflyma ili nekim drugim TNF blokatorom.

    - U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika 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 druge vrste raka može se povećati ako primjenjujete lijek Yuflyma. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Yuflyma uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika također su liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom.
    - Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Yuflyma uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
    - U bolesnika koji primjenjuju lijek Yuflyma zamijećeni su slučajevi nemelanomskog raka kože.
    - Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako se izgled postojećih oštećenja promijeni, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako bolujete od KOPB-a ili ste težak pušač, provjerite kod liječnika je li liječenje TNF blokatorom primjereno za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Yuflyma 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

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.

Drugi lijekovi i Yuflyma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije, Yuflyma se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže sljedeće djelatne tvari:

- anakinru,
- abatacept.

Yuflyma se može primjenjivati istodobno s:
- metotreksatom
- nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata)
- steroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Yuflyma.
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Yuflyma 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 lijek Yuflyma tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek Yuflyma.
- Yuflyma se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Yuflyma 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 Yuflyma. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yuflyma može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Yuflyma može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

Yuflyma sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sljedećoj tablici prikazane su preporučene doze lijeka Yuflyma u svakoj odobrenoj primjeni. Ako Vam je potrebna drugačija doza, liječnik Vam može propisati drugu jačinu lijeka Yuflyma.

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	40 mg svaki drugi tjedan	Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se

		nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Yuflyma. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Yuflyma se može davati samostalno. Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Yuflyma, Vaš liječnik može odlučiti davati 40 mg lijeka Yuflyma svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Artritis povezan s entezitisom		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Plak psorijaza		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon prve doze.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 40 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Prva doza od 20 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 20 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi doza od 80 mg (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 ispirete antiseptičkom tekućinom.
Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana kasnije.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju lijekom Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirete antiseptičkom tekućinom.

Crohnova bolest		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 40 kg ili više	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati prvu dozu od 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 40 mg, nakon čega dva tjedna kasnije slijedi 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati	Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

	početnu dozu od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje dva tjedna kasnije slijedi 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	

Ulcerozni kolitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg (jedna injekcija od 40 mg). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Prva doza je 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu) Nakon toga, uobičajena je doza je 80 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.

Nezarazni uveitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg počevši tjedan dana nakon prve doze.	Uz lijek Yuflyma mogu se nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Yuflyma se može primjenjivati i sama.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 40 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije

		početka primjene uobičajene doze od 20 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine najmanje 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 80 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 40 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Yuflyma se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Yuflyma nalaze se u dijelu 7 „Upute za upotrebu".

Ako primijenite više lijeka Yuflyma nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Yuflyma češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i obavijestite ih da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Yuflyma

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Yuflyma morate ubrizgati čim se sjetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kako je to prvotno bilo predviđeno, kao da niste zaboravili dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma

Odluku o prekidu primjene lijeka Yuflyma potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Yuflyma.

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- otečeno lice, šake, stopala
- otežano disanje, gutanje
- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti 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
- dvoslika
- slabost u rukama ili nogama
- oteklinu 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 lijeka Yuflyma.

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
- bolovi u trbuhu
- mučnina i povraćanje
- osip
- mišićno-koštana bol

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu)
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis)
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster)
- infekcije uha
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes)
- infekcije reproduktivnih organa
- infekcija mokraćnih puteva
- gljivične infekcije
- infekcije zglobova
- benigni tumori
- rak kože
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju)
- dehidracija
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju)
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem
- poremećaji osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost
- migrena
- kompresija korijena živca (uključujući bol u donjem dijelu leđa i nozi)
- smetnje vida
- upala oka
- upala očnog kapka i oticanje oka
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- osjećaj brzog kucanja srca
- visok krvni tlak

- navale crvenila
- hematom (nakupljanje krvi izvan krvnih žila)
- kašalj
- astma
- nedostatak zraka
- krvarenje u probavnom sustavu
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica)
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta)
- svrbež
- osip praćen svrbežom
- stvaranje modrica
- upala kože (primjerice ekcem)
- lomljenje noktiju na rukama i nogama
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze
- grčevi mišića
- krv u mokraći
- problemi s bubrezima
- bol u prsištu
- edem (oticanje)
- vrućica
- smanjen broj krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica
- poremećaj cijeljenja

Manje često (mogu se javiti u manje od 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
- rak koji zahvaća limfni sustav
- melanom
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se očituje kao sarkoidoza)
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- tremor (nevoljno drhtanje)
- neuropatija (poremećaj živaca)
- 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 i stvaranje ugruška u veni, 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
- edem lica (oticanje lica)
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci
- masna jetra
- 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 manje 1 od 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 koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela)
- zastoj rada srca
- plućna fibroza (ožiljci na plućima)
- perforacija crijeva (proboj 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)
- edem lica (oticanje lica) povezan 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 herpesvirusom 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 mišićnom slabošću)
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen)

Neke nuspojave zabilježene uz lijek Yuflyma mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama. One uključuju:

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 jetrenih enzima

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- visoka razina bijelih krvnih stanica
- niska razina krvnih pločica 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 manje od 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 od 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 Yuflyma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma sa štitnikom za iglu može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 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 31 dan 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 liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yuflyma sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.
Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma sa štitnikom za iglu izgleda i sadržaj pakiranja

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu dolazi kao sterilna otopina s 40 mg adalimumaba otopljenog u 0,4 ml otopine.

Napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma je staklena štrcaljka koja sadrži otopinu adalimumaba. Pakiranje s 1 napunjenom štrcaljkom sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski). U pakiranjima s 2, 4 i 6 napunjenih štrcaljki, svaka napunjena štrcaljka dolazi s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

Napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma je staklena štrcaljka, sa štitnikom za iglu, koja sadrži otopinu adalimumaba. Pakiranje s 1 napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski). U pakiranjima s 2, 4 i 6 napunjenih štrcaljki sa štitnikom za iglu, svaka napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu dolazi s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Yuflyma može biti dostupna u obliku napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francuska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim

Njemačka

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

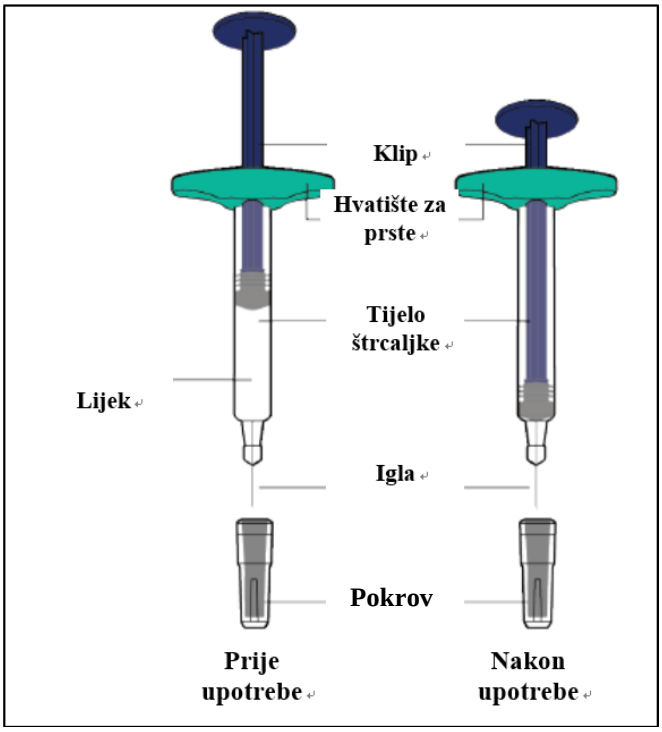
Ostali izvori informacija

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

7. Upute za upotrebu

- U sljedećim uputama objašnjeno je kako si samostalno potkožno (supkutano) ubrizgati lijek Yuflyma pomoću napunjene štrcaljke. Prvo pažljivo pročitajte cijele upute i zatim ih slijedite korak po korak.
- U tehniku samostalnog ubrizgavanja uputit će Vas Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- **Ne pokušavajte** si samostalno dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.
- Nakon primjerene obuke, injekciju si možete dati sami, ili Vam je može dati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.
- Za jednu injekciju koristite po jednu napunjenu štrcaljku.

Yuflyma napunjena štrcaljka



Slika A

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je

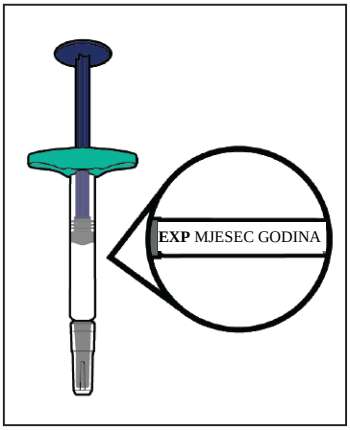
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Nemojte skinuti pokrov igle sve do neposredno prije injiciranja. Čuvajte lijek Yuflyma izvan pogleda i dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu štrcaljku iz kutije koju držite u hladnjaku.
• Napunjenu štrcaljku izvadite iz kutije držeći je za dio koji se zove tijelo štrcaljke. **Nemojte** dodirivati klip.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu štrcaljku
- vatu natopljenu alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

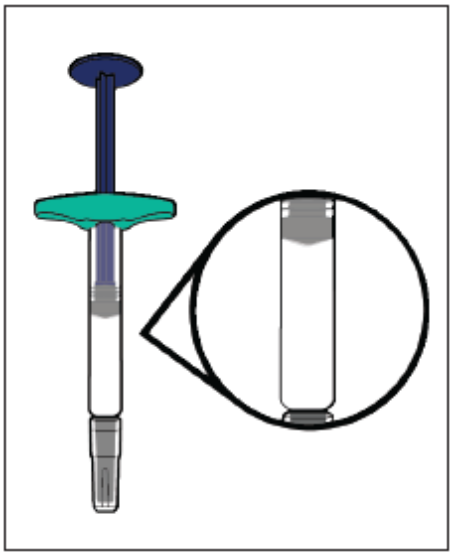


Slika B

2. Pregledajte napunjenu štrcaljku

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.



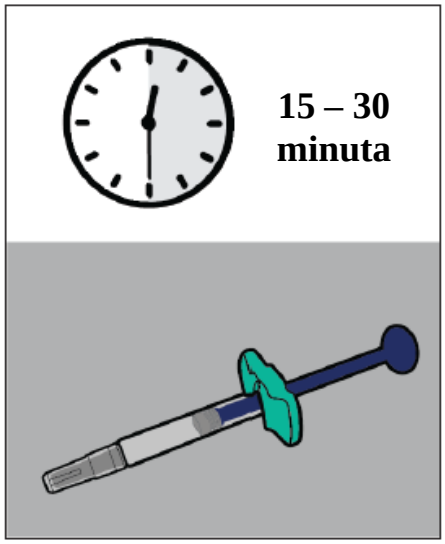
Slika C

3. Pregledajte lijek

a. Pregledajte lijek i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), zamućena ili sadrži čestice.

- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

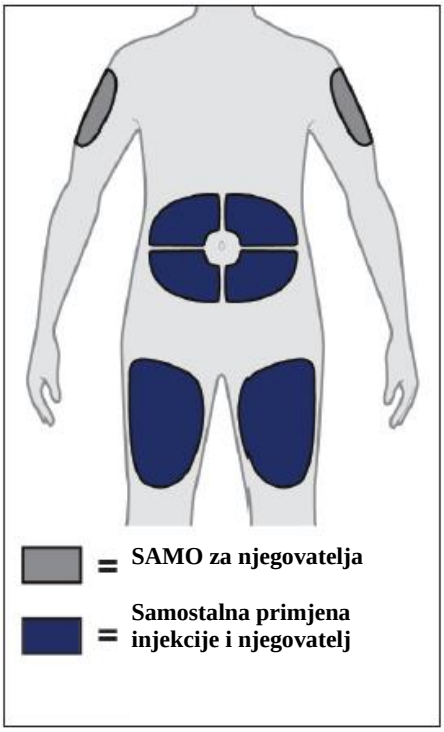


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu štrcaljku da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu štrcaljku nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



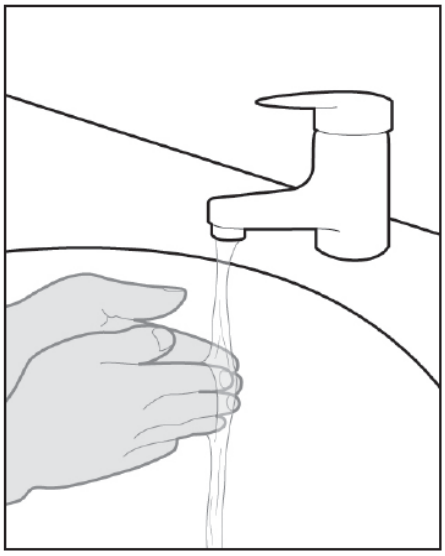
Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen), osim područja 5 cm oko pupka.
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

- **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
- Ako imate psorijazu, **nemojte** ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

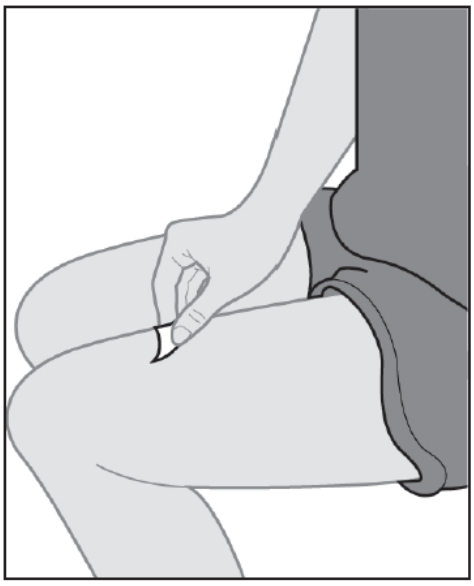
b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.



Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite.

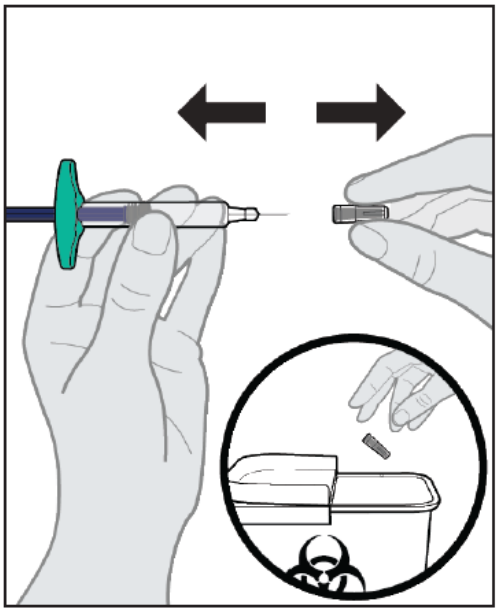


Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite vatom natopljenom alkoholom.
b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• **Nemojte** puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.

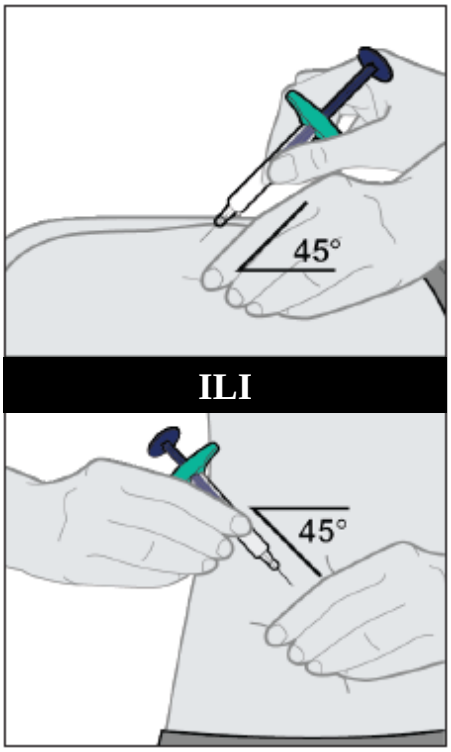


Slika H

8. Uklonite pokrov igle

a. Skinite pokrov igle držeći napunjenu štrcaljku u jednoj ruci (držeći je za tijelo štrcaljke). Drugom rukom nježno povucite i skinite pokrov igle.

- **Ne skidajte** pokrov igle dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.
- **Nemojte** vraćati pokrov igle na napunjenu štrcaljku. Pokrov igle odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine

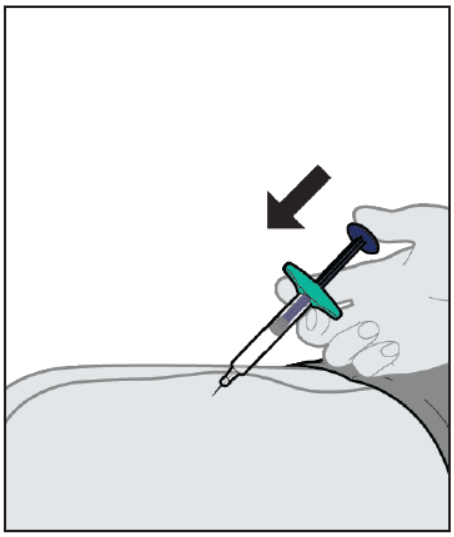


Slika I

9. Napunjenu štrcaljku ubodite u predviđeno mjesto ubrizgavanja

a. Jednom rukom nježno uhvatite nabor kože na mjestu ubrizgavanja.

b. Držeći napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, brzim, kratkim pokretom ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.

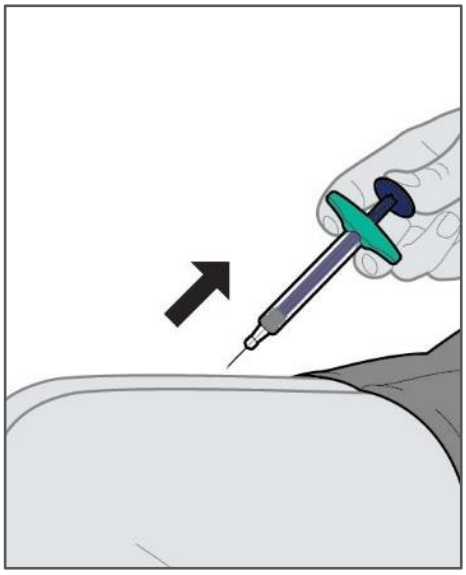


Slika J

10. Primijenite injekciju

a. Nakon što ubodete iglu, pustite nabor kože.
b. Polako pritisnite klip do kraja, dok ne ubrizgate svu tekućinu i štrcaljka ostane prazna.

• **Nemojte** mijenjati položaj napunjene štrcaljke nakon što započnete ubrizgavanje.



Slika K

11. Izvucite štrcaljku iz mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

a. Nakon što ispraznite štrcaljku, izvucite je iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
b. Mjesto ubrizgavanja pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

- **Nemojte** ponovo upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- **Nemojte** dodirivati iglu niti na nju vraćati pokrov.
- **Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.

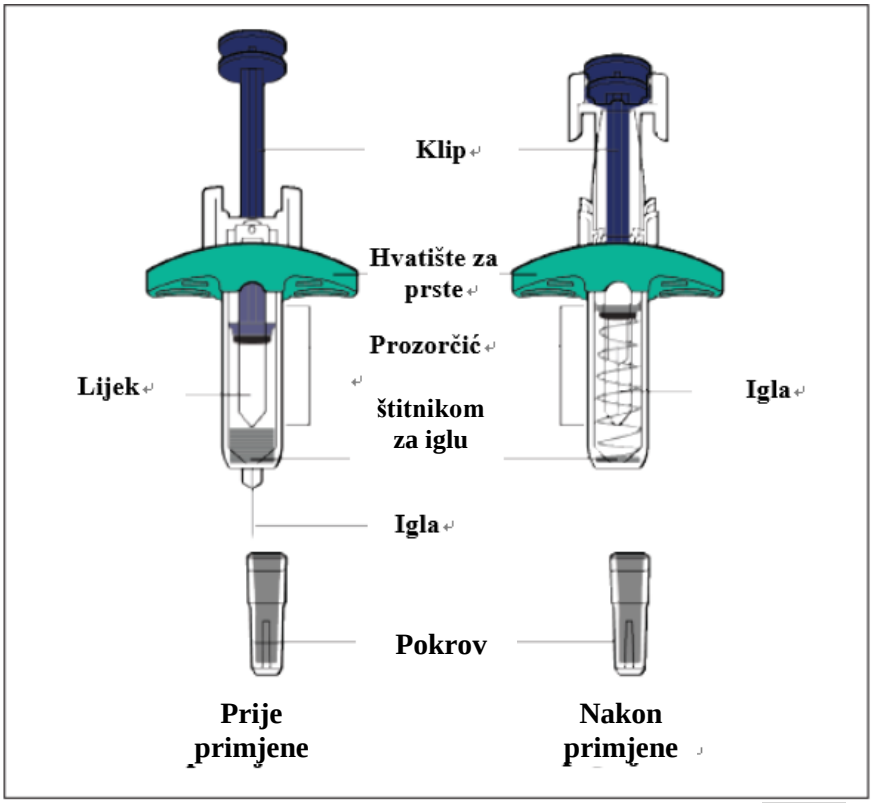
Slika L

12. Odložite štrcaljku u otpad

- **Nemojte** vraćati pokrov igle na štrcaljku.

a. Iskorištenu štrcaljku bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta, kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.
- Uvijek držite napunjenu štrcaljku i posebni spremnik za odlaganje oštrih predmeta izvan pogleda i dohvata djece.

Yuflyma napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu



Slika A

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je

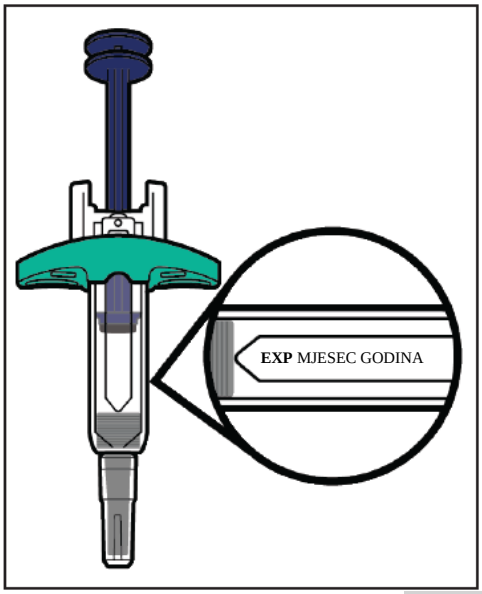
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Nemojte skinuti pokrov igle sve do neposredno prije injiciranja. Čuvajte lijek Yuflyma izvan pogleda i dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu štrcaljku iz kutije koju držite u hladnjaku.
• Napunjenu štrcaljku izvadite iz kutije držeći je za tijelo štrcaljke. **Nemojte** dodirivati klip.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu štrcaljku
- vatu natopljenu alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

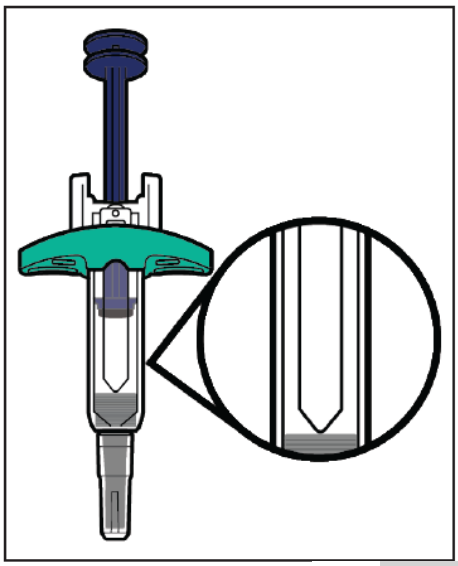


Slika B

2. Pregledajte napunjenu štrcaljku

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.



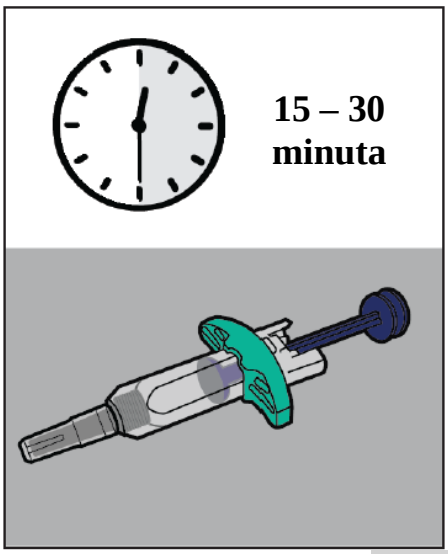
Slika C

3. Pregledajte lijek

a. Pregledajte lijek i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), zamućena ili sadrži čestice.

- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

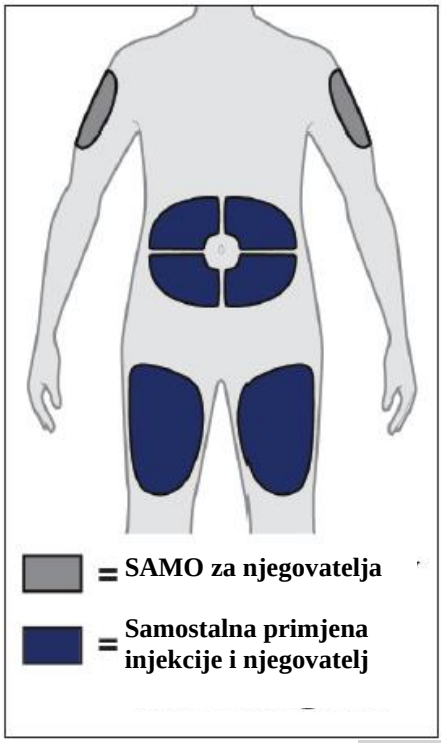


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu štrcaljku da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu štrcaljku nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



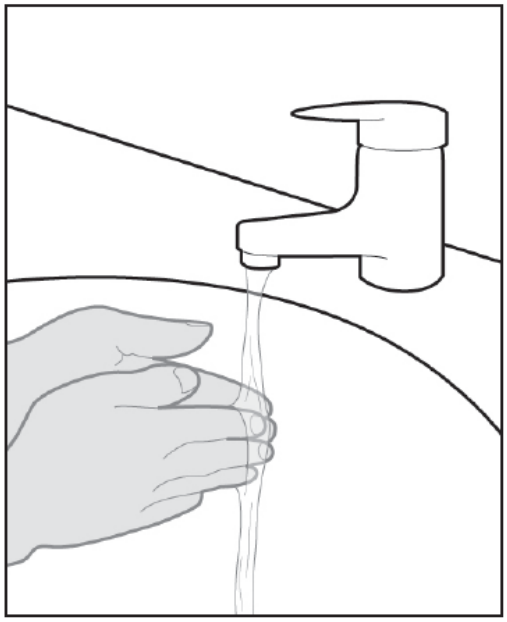
Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen), osim 5 cm oko pupka.
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

- **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
- Ako imate psorijazu, **nemojte** ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

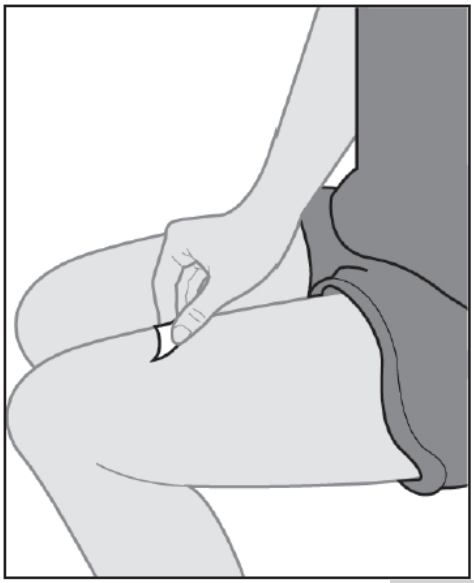
b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.



Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite

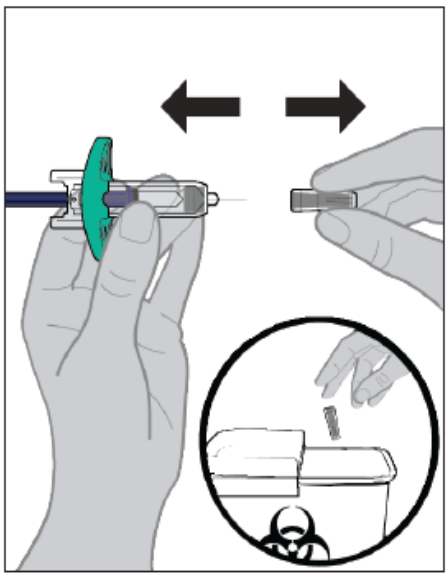


Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite vatom natopljenom alkoholom.
b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• Nemojte puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.

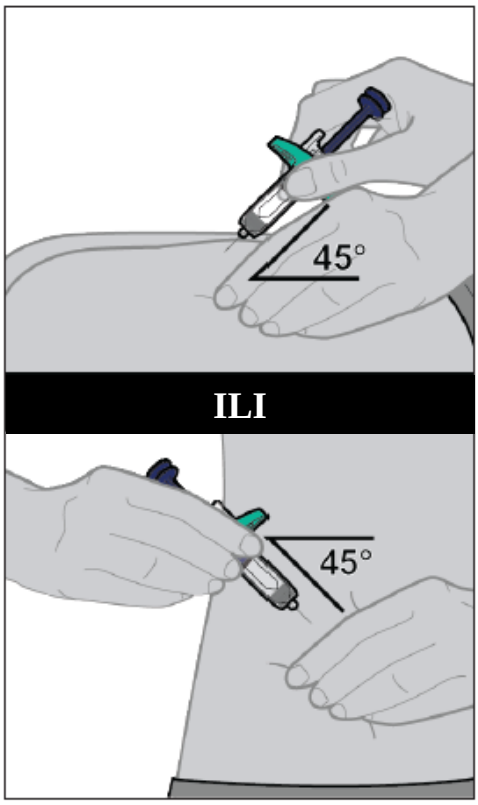


Slika H

8. Uklonite pokrov igle

a. Skinite pokrov igle držeći napunjenu štrcaljku u jednoj ruci (držeći je za tijelo štrcaljke). Drugom rukom nježno povucite i skinite pokrov igle.

- **Ne skidajte** pokrov igle dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.
- **Nemojte** vraćati pokrov igle na napunjenu štrcaljku. Pokrov igle odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine

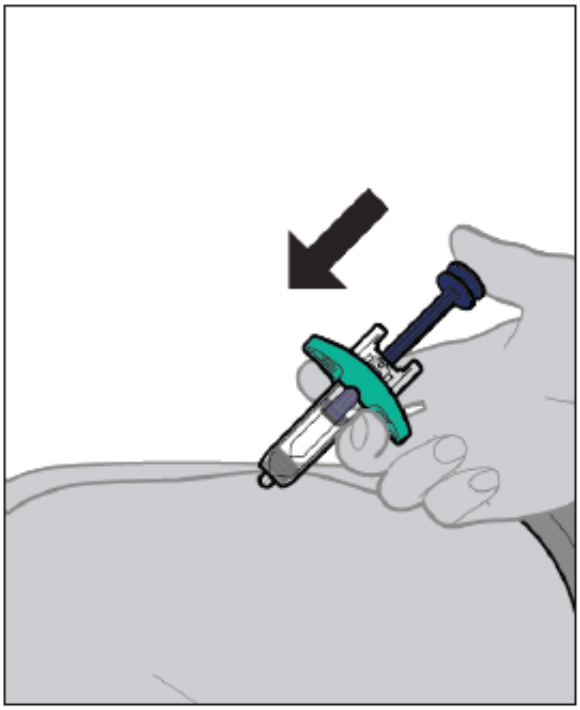


Slika I

9. Napunjenu štrcaljku ubodite u predviđeno mjesto ubrizgavanja

a. Jednom rukom nježno uhvatite nabor kože na mjestu ubrizgavanja

b. Držeći napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, brzim, kratkim pokretom ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.

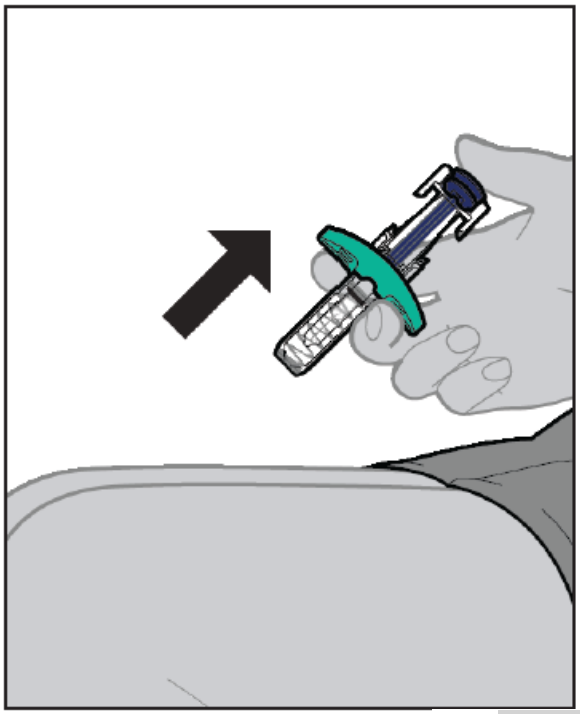


Slika J

10. Primijenite injekciju

a. Nakon što ubodete iglu, pustite nabor kože.
b. Polako pritisnite klip do kraja, dok ne ubrizgate svu tekućinu i štrcaljka ostane prazna.

• **Nemojte** mijenjati položaj štrcaljke nakon što započnete ubrizgavanje.



Slika K

11. Izvucite štrcaljku iz mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

a. Nakon što ispraznite štrcaljku, polako podižite palac s klipa sve dok zaštita za iglu u potpunosti ne prekrije iglu.
b. Mjesto ubrizgavanja nježno pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

• **Nemojte** ponovo upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
•**Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.

Slika L

12. Odložite iskorištenu štrcaljku u otpad

a. Iskorištenu štrcaljku bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.

- Napunjenu štrcaljku i poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu o lijeku. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika**, koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Yuflyma.
- 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 o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi o lijeku:

1. Što je Yuflyma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma
3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yuflyma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za upotrebu

1. Što je Yuflyma i za što se koristi

Yuflyma sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Yuflyma je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:
- reumatoidni artritis
- poliartikularni juvenilni idiopatski artritis
- artritis povezan s entezitisom
- ankilozantni spondilitis
- aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozatnog spondilitisa
- psorijatični artritis
- plak psorijaza
- gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnova bolest
- ulcerozni kolitis
- neinfektivni uveitis

Djelatna tvar u lijeku Yuflyma, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNFα), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti

povišene. Vezivanjem za TNFα, Yuflyma smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u odraslih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, lijek Yuflyma može se primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Yuflyma može usporiti oštećenje zglobova uzrokovano upalnom bolešću i može poboljšati njihovu pokretljivost.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je upalna bolest zglobova.

Yuflyma je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 godine i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Artritis povezan s entezitisom

Artritis povezan s entezitisom je upalna bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Yuflyma je namijenjena liječenju artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 godina i starijih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa

Ankilozantni spondilitis i aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa upalne su bolesti kralježnice.

Yuflyma je namijenjena liječenju teškog oblika ankilozantnog spondilitisa i aksijalnog spondiloartritisa bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa u odraslih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova koja je obično povezana s psorijazom.

Yuflyma je namijenjena liječenju psorijatičnog artritisa u odraslih. Yuflyma može usporiti oštećenje zglobova uzrokovano bolešću i može poboljšati njihovu pokretljivost. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Plak psorijaza

Plak psorijaza je 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih i
- teškog oblika kronične plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 4 do 17 godina u kojih topikalna terapija i fototerapije nisu djelovale jako dobro ili nisu prikladne.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina.

Yuflyma može smanjiti broj nodula i apscesa koje uzrokuje bolest te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava. Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerene do teške Crohnove bolesti u odraslih i
- umjerene do teške Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Nezarazni uveitis

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Yuflyma je namijenjena 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). Yuflyma djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma

Nemojte primjenjivati lijek Yuflyma:

- ako ste alergični na adalimumab ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- ako bolujete od aktivne tuberkuloze ili drugih teških infekcija (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 Yuflyma.

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsištu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Yuflyma i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

- Dok primate lijek Yuflyma, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako imate tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju:
  - tuberkulozu
  - infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama
  - tešku infekciju krvi (sepsa)

  U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poputvrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Vaš liječnik Vam može reći da neko vrijeme prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

- Recite svom liječniku ako živite ili putujete u područjima gdje su vrlo česte gljivične infekcije (primjerice histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza).

- Recite svom liječniku ako ste ranije imali infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.

- Ako ste stariji od 65 godina, postoji veća mogućnost da dobijete infekciju dok primjenjujete lijek Yuflyma. Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja

lijekom Yuflymom. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Tuberkuloza

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako ste ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako imate aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Yuflyma.
  - Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Yuflyma prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**.
  - Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako ste primili liječenje za prevenciju tuberkuloze.
  - Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Hepatitis B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om.
  - Liječnik treba provjeriti imate li HBV. U nositelja HBV-a Yuflyma može uzrokovati ponovno aktiviranje virusa.
  - U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se spremate imati kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da primjenjujete lijek Yuflyma. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Yuflyma.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća zaštitni sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Yuflyma donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati infekcije.

  - Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo koje cjepivo.
  - Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.
  - Ako ste lijek Yuflyma uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do približno pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu lijeka Yuflyma u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Yuflyma kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Yuflyma, liječnik mora pomno nadzirati 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 Yuflyma.

Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Vaš liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, blage modrice ili ako jako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Yuflyma ili nekim drugim TNF blokatorom.

    - U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika 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 druge vrste raka može se povećati ako primjenjujete lijek Yuflyma. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Yuflyma uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika također su liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom.
    - Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Yuflyma uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
    - U bolesnika koji primjenjuju lijek Yuflyma zamijećeni su slučajevi nemelanomskog raka kože.
    - Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako se izgled postojećih oštećenja promijeni, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako bolujete od KOPB-a ili ste težak pušač, provjerite kod liječnika je li liječenje TNF blokatorom primjereno za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Yuflyma 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

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.

Drugi lijekovi i Yuflyma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije, Yuflyma se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže sljedeće djelatne tvari:

- anakinru,
- abatacept.

Yuflyma se može primjenjivati istodobno s:
- metotreksatom
- nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata)
- steroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Yuflyma.
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Yuflyma 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 lijek Yuflyma tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek Yuflyma.
- Yuflyma se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Yuflyma 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 Yuflyma. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yuflyma može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Yuflyma može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

Yuflyma sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sljedećoj tablici prikazane su preporučene doze lijeka Yuflyma u svakoj odobrenoj primjeni. Ako Vam je potrebna drugačija doza, liječnik Vam može propisati drugu jačinu lijeka Yuflyma.

Reumatoidni artritis, psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis ili aksijalni spondiloartritis bez radiološkog dokaza ankilozantnog spondilitisa		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	40 mg svaki drugi tjedan	Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se

		nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Yuflyma. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Yuflyma se može davati samostalno. Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Yuflyma, Vaš liječnik može odlučiti davati 40 mg lijeka Yuflyma svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Artritis povezan s entezitisom		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Plak psorijaza		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon prve doze.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 40 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Prva doza od 20 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 20 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi doza od 80 mg (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 ispirete antiseptičkom tekućinom.
Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana kasnije.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju lijekom Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirete antiseptičkom tekućinom.

Crohnova bolest		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 40 kg ili više	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati prvu dozu od 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 40 mg, nakon čega dva tjedna kasnije slijedi 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na	Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

	liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje dva tjedna kasnije slijedi 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	

Ulcerozni kolitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg (jedna injekcija od 40 mg). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Prva doza je 160 mg (četiri injekcije od 40 mg u jednom danu ili dvije injekcije od 40 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.

Nezarazni uveitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (dvije injekcije od 40 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg počevši tjedan dana nakon prve doze.	Kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav mogu se nastaviti primjenjivati uz lijek Yuflyma. Yuflyma se može primjenjivati i sama.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 40 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 20 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine najmanje 30 kg	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 80 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 40 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Yuflyma se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Yuflyma nalaze se u dijelu 7 „Upute za upotrebu".

Ako primijenite više lijeka Yuflyma nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Yuflyma češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i obavijestite ih da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Yuflyma

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Yuflyma morate ubrizgati čim se sjetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kako je to prvotno bilo predviđeno, kao da niste zaboravili dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma

Odluku o prekidu primjene lijeka Yuflyma potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Yuflyma.

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- otečeno lice, šake, stopala
- otežano disanje, gutanje

- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti 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
- dvoslika
- slabost u rukama ili nogama
- oteklinu 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 lijeka Yuflyma.

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
- bolovi u trbuhu
- mučnina i povraćanje
- osip
- mišićno-koštana bol

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu)
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis)
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster)
- infekcije uha
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes)
- infekcije reproduktivnih organa
- infekcija mokraćnih puteva
- gljivične infekcije
- infekcije zglobova
- benigni tumori
- rak kože
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju)
- dehidracija
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju)
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem,
- poremećaji osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost
- migrena
- kompresija korijena živca (uključujući bol u donjem dijelu leđa i nozi)
- smetnje vida
- upala oka
- upala očnog kapka i oticanje oka
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje)

- osjećaj brzog kucanja srca
- visok krvni tlak
- navale crvenila
- hematom (nakupljanje krvi izvan krvnih žila)
- kašalj
- astma
- nedostatak zraka
- krvarenje u probavnom sustavu
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica)
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta)
- svrbež
- osip praćen svrbežom
- stvaranje modrica
- upala kože (primjerice ekcem)
- lomljenje noktiju na rukama i nogama
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze
- grčevi mišića
- krv u mokraći
- problemi s bubrezima
- bol u prsištu
- edem (oticanje)
- vrućica
- smanjen broj krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica
- poremećaj cijeljenja

Manje često (mogu se javiti u manje od 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
- rak koji zahvaća limfni sustav
- melanom
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se očituje kao sarkoidoza)
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- tremor (nevoljno drhtanje)
- neuropatija (poremećaj živaca)
- 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 i stvaranje ugruška u veni, 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
- edem lica (oticanje lica)
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci
- masna jetra
- 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 manje od 1 od 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 koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela)
- zastoj rada srca
- plućna fibroza (ožiljci na plućima)
- perforacija crijeva (proboj 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)
- edem lica (oticanje lica) povezan 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 herpesvirusom 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 mišićnom slabošću)
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen)

Neke nuspojave zabilježene uz lijek Yuflyma mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama. One uključuju:

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 jetrenih enzima

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- visoka razina bijelih krvnih stanica
- niska razina krvnih pločica 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 manje od 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 od 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 Yuflyma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka Yuflyma može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 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 31 dan ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste brizgalicu prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yuflyma sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.
Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev acetat, trihidrat, glicin, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako napunjena brizgalica lijeka Yuflyma izgleda i sadržaj pakiranja

Yuflyma 40 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dolazi kao sterilna otopina s 40 mg adalimumaba otopljenog u 0,4 ml otopine.

Napunjena brizgalica lijeka Yuflyma je automatizirani sustav za ubrizgavanje s iglom i namijenjen je za jednokratnu primjenu. Na svakoj strani brizgalice nalazi se prozorčić kroz koji je vidljiva otopina lijeka Yuflyma unutar brizgalice.

Napunjena brizgalica lijeka Yuflyma dostupna je u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 4 i 6 napunjenih brizgalica. Pakiranje s 1 napunjenom brizgalicom sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski). U pakiranjima s 2, 4 i 6 napunjenih brizgalica, svaka napunjena brizgalica dolazi s 1 jastučićem natopljenim alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Yuflyma može biti dostupna u obliku napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francuska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Njemačka

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

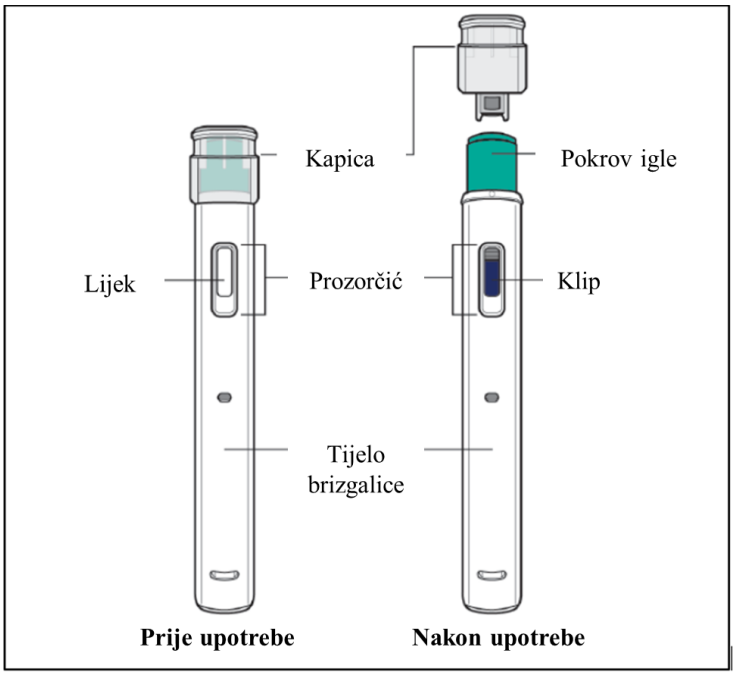
Ostali izvori informacija

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

7. Upute za upotrebu

- U sljedećim uputama objašnjeno je kako si samostalno potkožno (supkutano) ubrizgati lijek Yuflyma pomoću napunjene brizgalice. Prvo pažljivo pročitajte cijele upute i zatim ih slijedite korak po korak.
- U tehniku samostalnog ubrizgavanja uputit će Vas Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- **Ne pokušavajte** si samostalno dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.
- Nakon primjerene obuke, injekciju si možete dati sami, ili Vam je može dati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.
- Za jednu injekciju koristite po jednu napunjenu brizgalicu.

Yuflyma napunjena brizgalica



Slika A

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je:

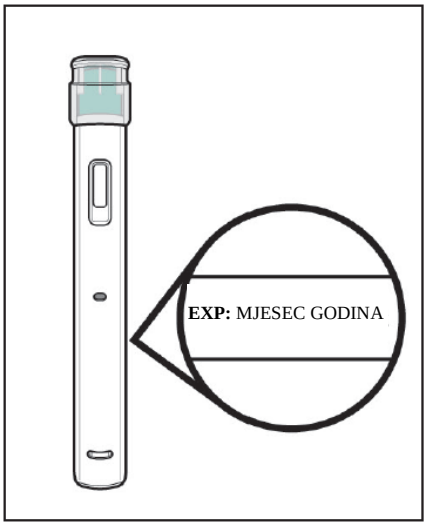
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Ne skidajte kapicu dok ne budete spremni za ubrizgavanje. Čuvajte lijek Yuflyma izvan dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu brizgalicu iz kutije koju držite u hladnjaku.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu brizgalicu
- vatu natopljenu alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

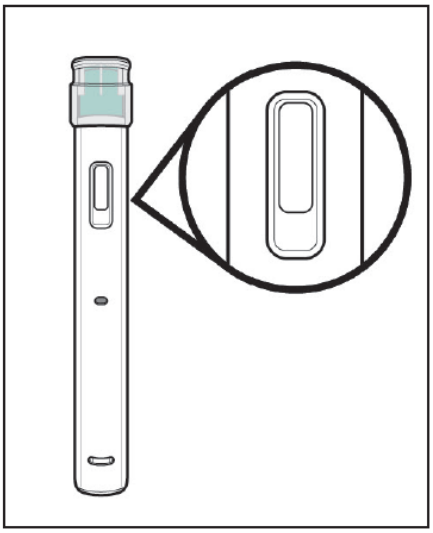


Slika B

2. Pregledajte napunjenu brizgalicu

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu brizgalicu kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene brizgalice.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.



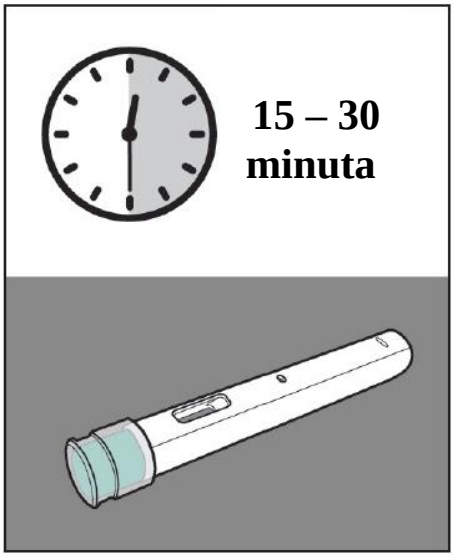
Slika C

3. Pregledajte lijek.

a. Pogledajte kroz prozorčić i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), zamućena ili sadrži čestice.

- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

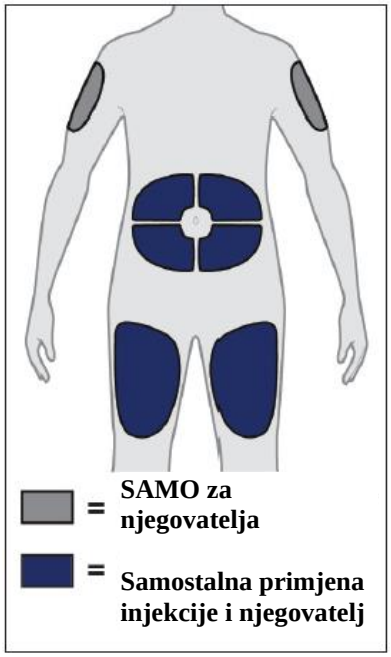


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu brizgalicu da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



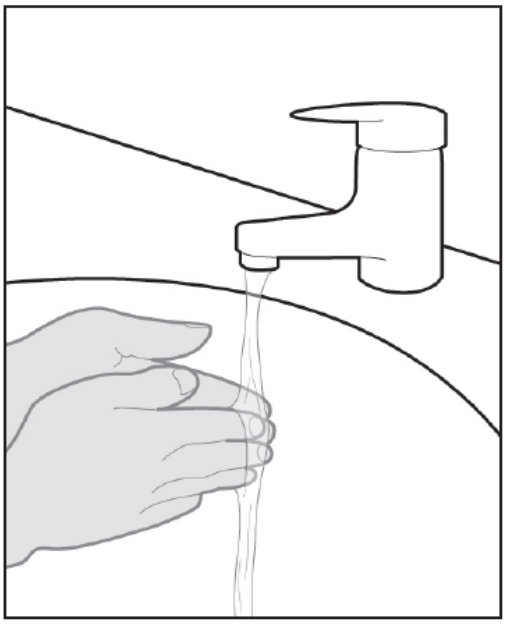
Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen) osim područja 5 cm oko pupka
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

- **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
- Ako imate psorijazu, nemojte ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

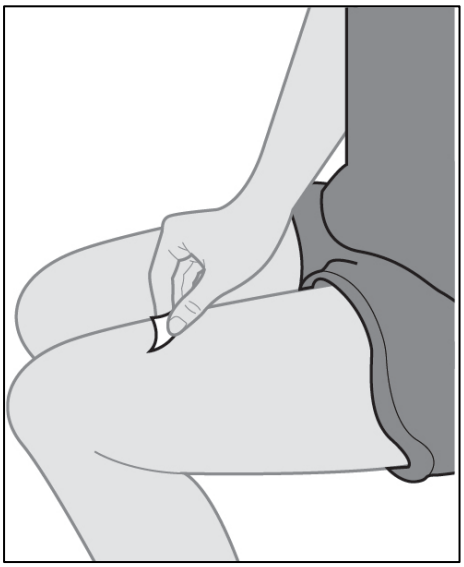
b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije



Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite.



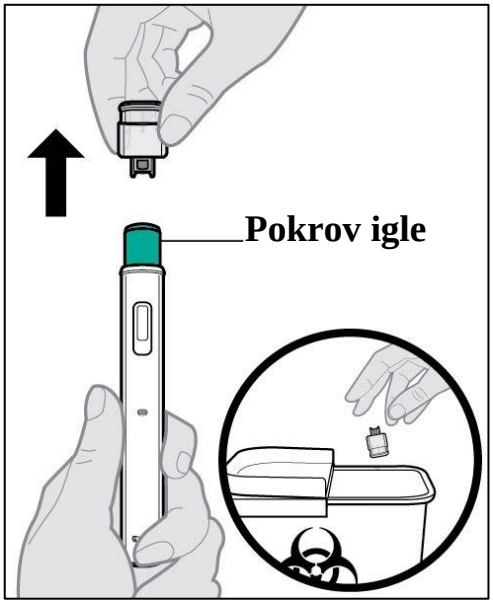
Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite vatom natopljenom alkoholom

b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• **Nemojte** puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.

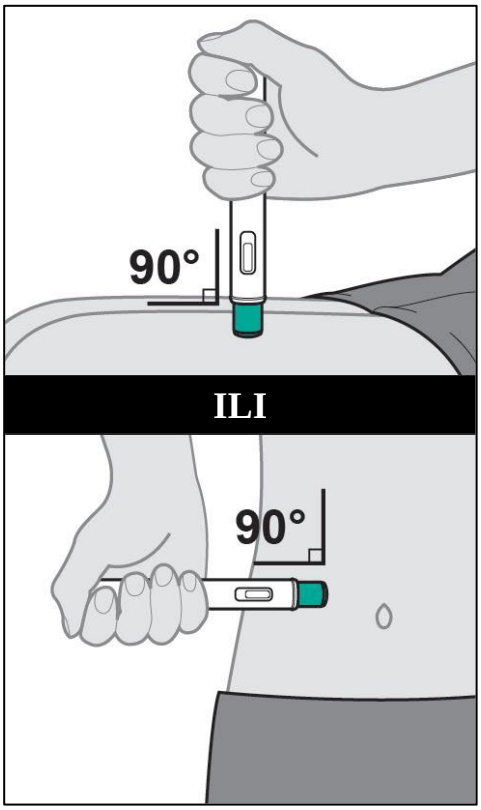


Slika H

8. Uklonite kapicu brizgalice

a. Jednom rukom držite napunjenu brizgalicu tako da kapica bude okrenuta prema gore. Lagano povucite kapicu ravno prema gore.

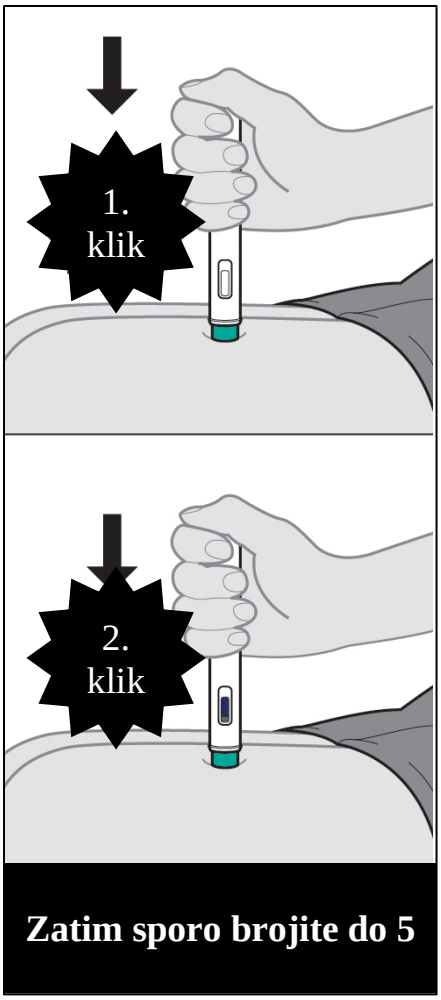
- Ne skidajte kapicu dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu niti pokrov igle. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.
- **Ne vraćajte** kapicu natrag na napunjenu brizgalicu. Kapicu odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine



Slika I

9. Stavite napunjenu brizgalicu na predviđeno mjesto ubrizgavanja.

a. Držite napunjenu brizgalicu tako da možete vidjeti prozorčić
b. Bez podizanja ili rastezanja kože postavite napunjenu brizgalicu na mjesto ubrizgavanja pod kutom od 90 stupnjeva.



Slika J

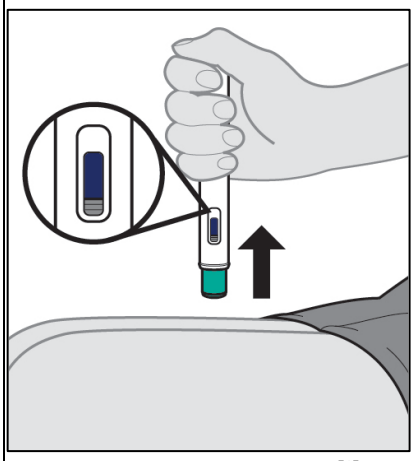
10. Primijenite injekciju

a. Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu. Glasan „klik“ će označiti početak ubrizgavanja, a plavi klip počet će puniti prozorčić

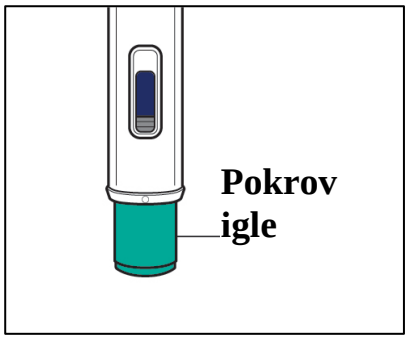
b. Držite brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu dok se ne oglasi drugi glasni „klik”.

c. Kad čujete drugi glasni „klik”, nastavite čvrsto držati brizgalicu pritisnutu na kožu i polako brojite do 5 kako biste bili sigurni da je ubrizgavanje cjelokupne doze završeno.

• **Nemojte** mijenjati položaj brizgalice nakon što započnete ubrizgavanje.



Slika K



Slika L

11. Uklonite brizgalicu s mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

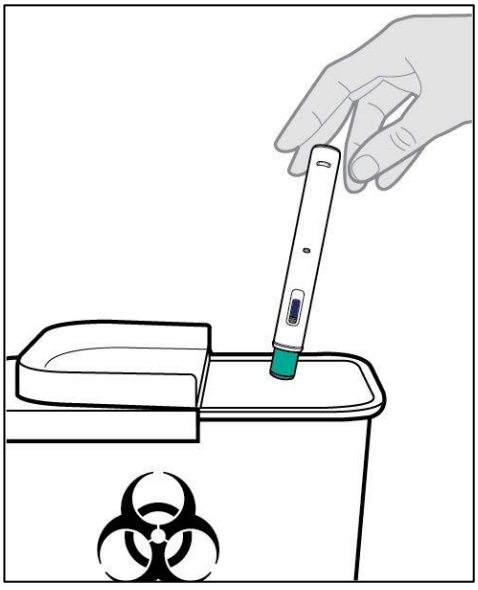
a. Pogledajte brizgalicu kako biste se uvjerili da je plavi klip sa sivim vrhom u potpunosti ispunio prozorčić.
b. Uklonite napunjenu brizgalicu s kože.

• Nakon uklanjanja brizgalice s mjesta ubrizgavanja, igla će se automatski prekriti. **Ne vraćajte** kapicu na brizgalicu.

• Ako prozorčić nije u potpunost poplavio ili se lijek još uvijek ubrizgava, to znači da niste primili punu dozu. Odmah nazovite svog liječnika.

c. Mjesto ubrizgavanja nježno pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

• **Nemojte** ponovo upotrijebiti iskorištenu brizgalicu.
• Nemojte trljati mjesto ubrizgavanja.



Slika M

12. Odložite iskorištenu brizgalicu u otpad

a. Iskorištenu brizgalicu bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta, kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.

• Uvijek držite napunjenu brizgalicu i poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta dalje od pogleda ili dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu o lijeku. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika**, koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Yuflyma.
- 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 Yuflyma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma
3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yuflyma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za upotrebu

1. Što je Yuflyma i za što se koristi

Yuflyma sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Yuflyma je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:
- reumatoidni artritis
- plak psorijaza
- gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnova bolest
- ulcerozni kolitis
- neinfektivni uveitis

Djelatna tvar u lijeku Yuflyma, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNFα), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezivanjem za TNFα, Yuflyma smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u odraslih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, lijek Yuflyma može se primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Yuflyma može usporiti oštećenje zglobova uzrokovano upalnom bolešću i može poboljšati njihovu pokretljivost.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Plak psorijaza

Plak psorijaza je 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina.

Yuflyma može smanjiti broj nodula i apscesa koje uzrokuje bolest te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava. Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerene do teške Crohnove bolesti u odraslih i
- umjerene do teške Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam

propisan lijek Yuflyma.

Nezarazni uveitis

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Yuflyma je namijenjena 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). Yuflyma djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma

Nemojte primjenjivati lijek Yuflyma:

- ako ste alergični na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- ako bolujete od aktivne tuberkuloze ili drugih teških infekcija (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 Yuflyma.

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsištu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Yuflyma i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

- Dok primate lijek Yuflyma, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako imate tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju:
  - tuberkulozu
  - infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama
  - tešku infekciju krvi (sepsa)

  U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Vaš liječnik

Vam može reći da neko vrijeme prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

- Recite svom liječniku ako živite ili putujete u područjima gdje su vrlo česte gljivične infekcije (primjerice histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza).

- Recite svom liječniku ako ste ranije imali infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.

- Ako ste stariji od 65 godina, postoji veća mogućnost da dobijete infekciju dok primjenjujete lijek Yuflyma. Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja lijekom Yuflymom. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Tuberkuloza

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako ste ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako imate aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Yuflyma.
  - Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Yuflyma prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**.
  - Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako ste primili liječenje za prevenciju tuberkuloze.
  - Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Hepatitis B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om.
  - Liječnik treba provjeriti imate li HBV. U nositelja HBV-a Yuflyma može uzrokovati ponovno aktiviranje virusa.
  - U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se spremate imati kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da primjenjujete lijek Yuflyma. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Yuflyma.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća zaštitni sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Yuflyma donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati

infekcije.

- Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo koje cjepivo.
- Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.
- Ako ste lijek Yuflyma uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do približno pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu lijeka Yuflyma u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Yuflyma kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Yuflyma, liječnik mora pomno nadzirati 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 Yuflyma.

Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Vaš liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, blage modrice ili ako jako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Yuflyma ili nekim drugim TNF blokatorom.

  - U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika 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 druge vrste raka može se povećati ako primjenjujete lijek Yuflyma. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Yuflyma uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika također su liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom.
  - Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Yuflyma uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
  - U bolesnika koji primjenjuju lijek Yuflyma zamijećeni su slučajevi nemelanomskog raka kože.
  - Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako se izgled postojećih oštećenja promijeni, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako bolujete od KOPB-a ili ste težak pušač, provjerite kod liječnika je li liječenje TNF blokatorom primjereno za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Yuflyma 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

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.

Drugi lijekovi i Yuflyma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije, Yuflyma se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže sljedeće djelatne tvari:

- anakinru,
- abatacept.

Yuflyma se može primjenjivati istodobno s:
- metotreksatom
- nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata)
- steroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Yuflyma.
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Yuflyma 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 lijek Yuflyma tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek Yuflyma.
- Yuflyma se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Yuflyma 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 Yuflyma. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yuflyma može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Yuflyma može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

Yuflyma sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sljedećoj tablici prikazane su preporučene doze lijeka Yuflyma u svakoj odobrenoj primjeni. Ako Vam je potrebna drugačija doza, liječnik Vam može propisati drugu jačinu lijeka Yuflyma.

Reumatoidni artritis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	40 mg svaki drugi tjedan	Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Yuflyma. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Yuflyma se može davati samostalno. Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Yuflyma, Vaš liječnik može odlučiti davati 40 mg lijeka Yuflyma svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Plak psorijaza		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana nakon prve doze.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi doza od 80 mg (jedna injekcije od 80 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 ispirete antiseptičkom tekućinom.
Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan, počevši tjedan dana kasnije.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju lijekom Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40

		mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirete antiseptičkom tekućinom.

Crohnova bolest		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 40 kg ili više	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati prvu dozu od 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 40 mg, nakon čega dva tjedna kasnije slijedi 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg), nakon koje dva tjedna kasnije slijedi 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

Ulcerozni kolitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg (jedna injekcija od 40 mg). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Prva doza je 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (jedna injekcije od 80 mg u jednom danu) Nakon toga, uobičajena je doza je 80 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.

Nezarazni uveitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg počevši tjedan dana nakon prve doze.	Uz lijek Yuflyma mogu se nastaviti primjenjivati kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav. Yuflyma se može primjenjivati i sama.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 40 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 20 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 80 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 40 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Yuflyma se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Yuflyma nalaze se u dijelu 7 „Upute za upotrebu”.

Ako primijenite više lijeka Yuflyma nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Yuflyma češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i obavijestite ih da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Yuflyma

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Yuflyma morate ubrizgati čim se sjetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kako je to prvotno bilo predviđeno, kao da niste zaboravili dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma

Odluku o prekidu primjene lijeka Yuflyma potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Yuflyma.

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- otečeno lice, šake, stopala
- otežano disanje, gutanje
- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti 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
- dvoslika
- slabost u rukama ili nogama
- oteklinu 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 lijeka Yuflyma.

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
- bolovi u trbuhu
- mučnina i povraćanje

- osip
- mišićno-koštana bol

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu)
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis)
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster)
- infekcije uha
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes)
- infekcije reproduktivnih organa
- infekcija mokraćnih puteva
- gljivične infekcije
- infekcije zglobova
- benigni tumori
- rak kože
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju)
- dehidracija
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju)
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem
- poremećaji osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost
- migrena
- kompresija korijena živca (uključujući bol u donjem dijelu leđa i nozi)
- smetnje vida
- upala oka
- upala očnog kapka i oticanje oka
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- osjećaj brzog kucanja srca
- visok krvni tlak
- navale crvenila
- hematom (nakupljanje krvi izvan krvnih žila)
- kašalj
- astma
- nedostatak zraka
- krvarenje u probavnom sustavu
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica)
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta)
- svrbež
- osip praćen svrbežom
- stvaranje modrica
- upala kože (primjerice ekcem)
- lomljenje noktiju na rukama i nogama
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze
- grčevi mišića
- krv u mokraći
- problemi s bubrezima
- bol u prsištu

- edem (oticanje)
- vrućica
- smanjen broj krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica
- poremećaj cijeljenja

Manje često (mogu se javiti u manje od 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
- rak koji zahvaća limfni sustav
- melanom
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se očituje kao sarkoidoza)
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- tremor (nevoljno drhtanje)
- neuropatija (poremećaj živaca)
- 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 i stvaranje ugruška u veni, 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
- edem lica (oticanje lica)
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci
- masna jetra
- 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 manje 1 od 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 koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela)
- zastoj rada srca

- plućna fibroza (ožiljci na plućima)
- perforacija crijeva (proboj 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)
- edem lica (oticanje lica) povezan 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 herpesvirusom 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 mišićnom slabošću)
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen)

Neke nuspojave zabilježene uz lijek Yuflyma mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama. One uključuju:

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 jetrenih enzima

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- visoka razina bijelih krvnih stanica
- niska razina krvnih pločica 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 manje od 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 od 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 Yuflyma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma sa štitnikom za iglu može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 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 31 dan 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 liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yuflyma sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.
Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma sa štitnikom za iglu izgleda i sadržaj pakiranja

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sa štitnikom za iglu dolazi kao sterilna otopina s 80 mg adalimumaba otopljenog u 0,8 ml otopine.

Napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma je staklena štrcaljka koja sadrži otopinu adalimumaba. Pakiranje s 1 napunjenom štrcaljkom sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski).

Napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma je staklena štrcaljka, sa štitnikom za iglu, koja sadrži otopinu adalimumaba. Pakiranje s 1 napunjenom štrcaljkom sa štitnikom za iglu sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski).

Yuflyma može biti dostupna u obliku napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francuska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Njemačka

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

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

7. Upute za upotrebu

- U sljedećim uputama objašnjeno je kako si samostalno potkožno (supkutano) ubrizgati lijek Yuflyma pomoću napunjene štrcaljke. Prvo pažljivo pročitajte cijele upute i zatim ih slijedite korak po korak.

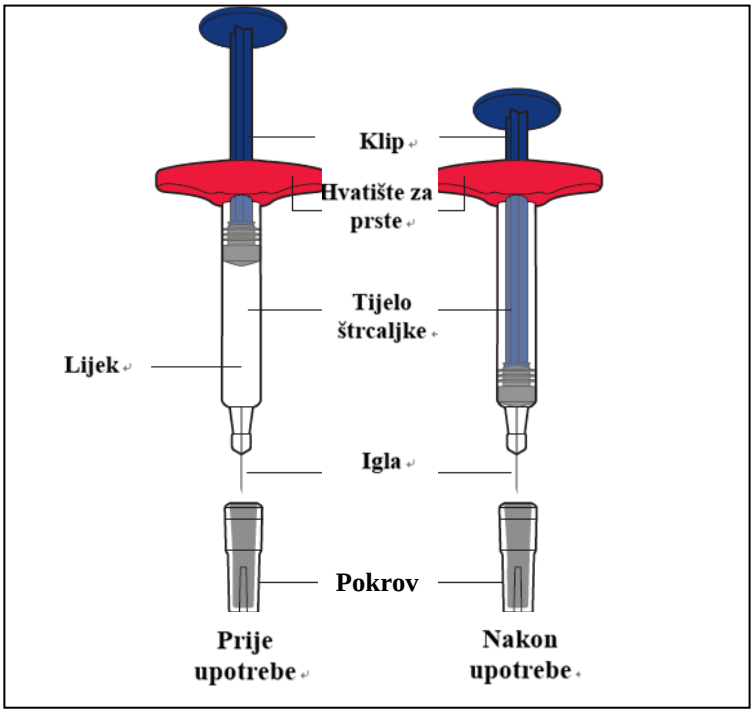
- U tehniku samostalnog ubrizgavanja uputit će Vas Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

- **Ne pokušavajte** si samostalno dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.

- Nakon primjerene obuke, injekciju si možete dati sami, ili Vam je može dati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.

- Za jednu injekciju koristite po jednu napunjenu štrcaljku.

Yuflyma napunjena štrcaljka



Slika A

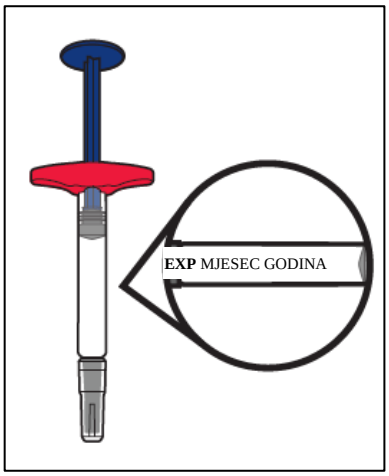
Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Nemojte skinuti pokrov igle sve do neposredno prije injiciranja. Čuvajte lijek Yuflyma izvan pogleda i dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu štrcaljku iz kutije koju držite u hladnjaku.
• Napunjenu štrcaljku izvadite iz kutije držeći je za dio koji se zove tijelo štrcaljke. **Nemojte** dodirivati klip.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu štrcaljku
- vatu natopljenu alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta



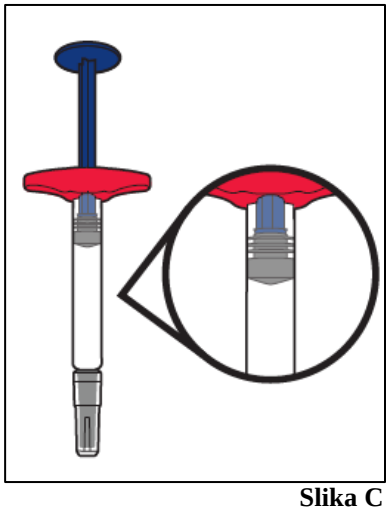
Slika B

2. Pregledajte napunjenu štrcaljku

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

3. Pregledajte lijek

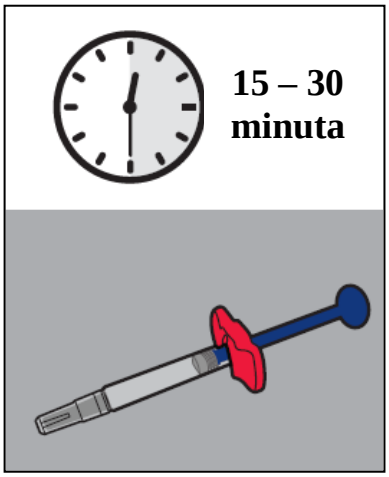


Slika C

a. Pregledajte lijek i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), zamućena ili sadrži čestice.

- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

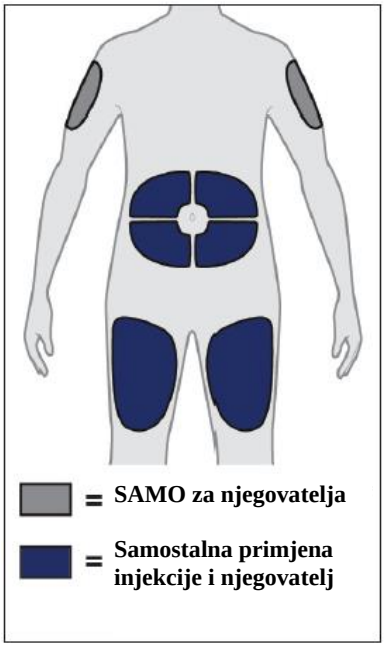


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu štrcaljku da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu štrcaljku nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



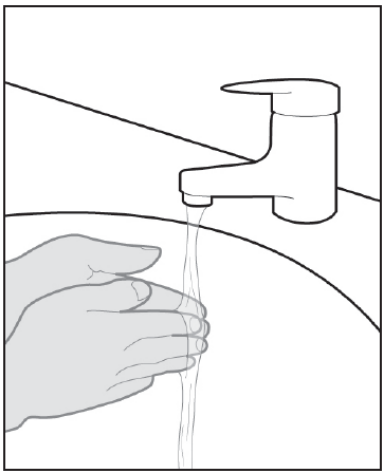
Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen), osim područja 5 cm oko pupka.
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

- **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
- Ako imate psorijazu, **nemojte** ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

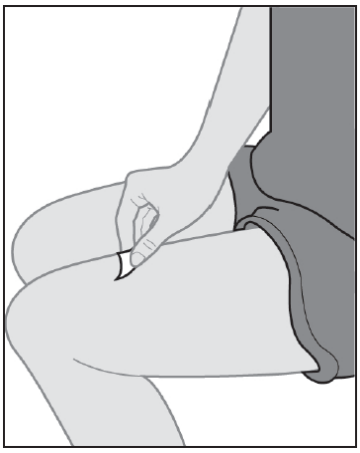
b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.



Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite.

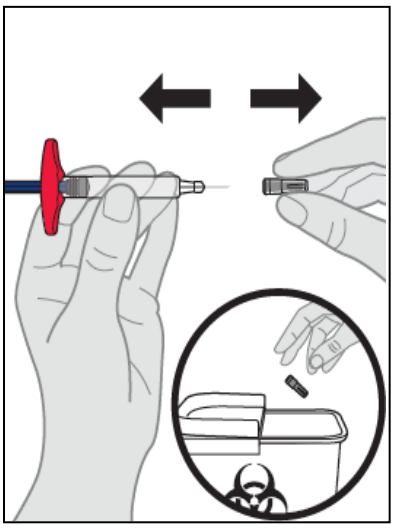


Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite vatom natopljenom alkoholom.
b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• **Nemojte** puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.

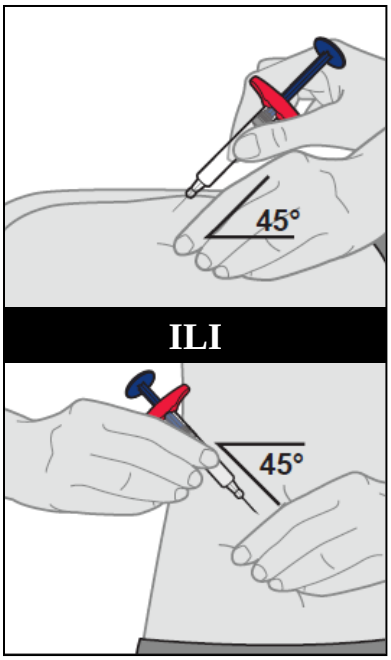


Slika H

8. Uklonite pokrov igle

a. Skinite pokrov igle držeći napunjenu štrcaljku u jednoj ruci (držeći je za tijelo štrcaljke). Drugom rukom nježno povucite i skinite pokrov igle.

- **Ne skidajte** pokrov igle dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.
- **Nemojte** vraćati pokrov igle na napunjenu štrcaljku. Pokrov igle odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine

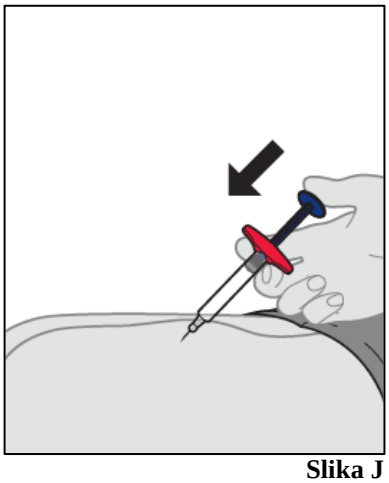


Slika I

9. Napunjenu štrcaljku ubodite u predviđeno mjesto ubrizgavanja

a. Jednom rukom nježno uhvatite nabor kože na mjestu ubrizgavanja.

b. Držeći napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, brzim, kratkim pokretom ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.

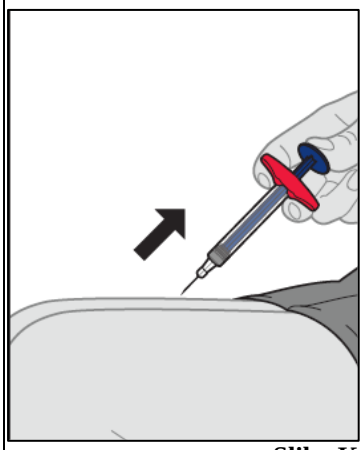


Slika J

10. Primijenite injekciju

a. Nakon što ubodete iglu, pustite nabor kože.
b. Polako pritisnite klip do kraja, dok ne ubrizgate svu tekućinu i štrcaljka ostane prazna.

• **Nemojte** mijenjati položaj napunjene štrcaljke nakon što započnete ubrizgavanje.

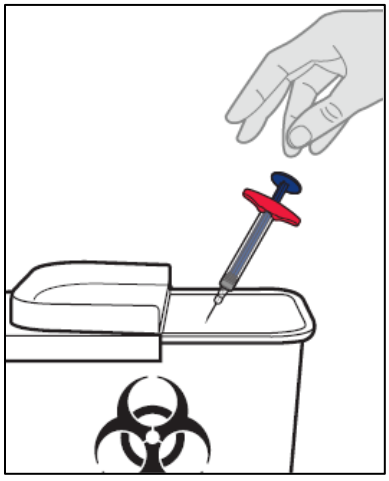


Slika K

11. Izvucite štrcaljku iz mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

a. Nakon što ispraznite štrcaljku, izvucite je iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
b. Mjesto ubrizgavanja pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

- **Nemojte** ponovo upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- **Nemojte** dodirivati iglu niti na nju vraćati pokrov.
- **Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.



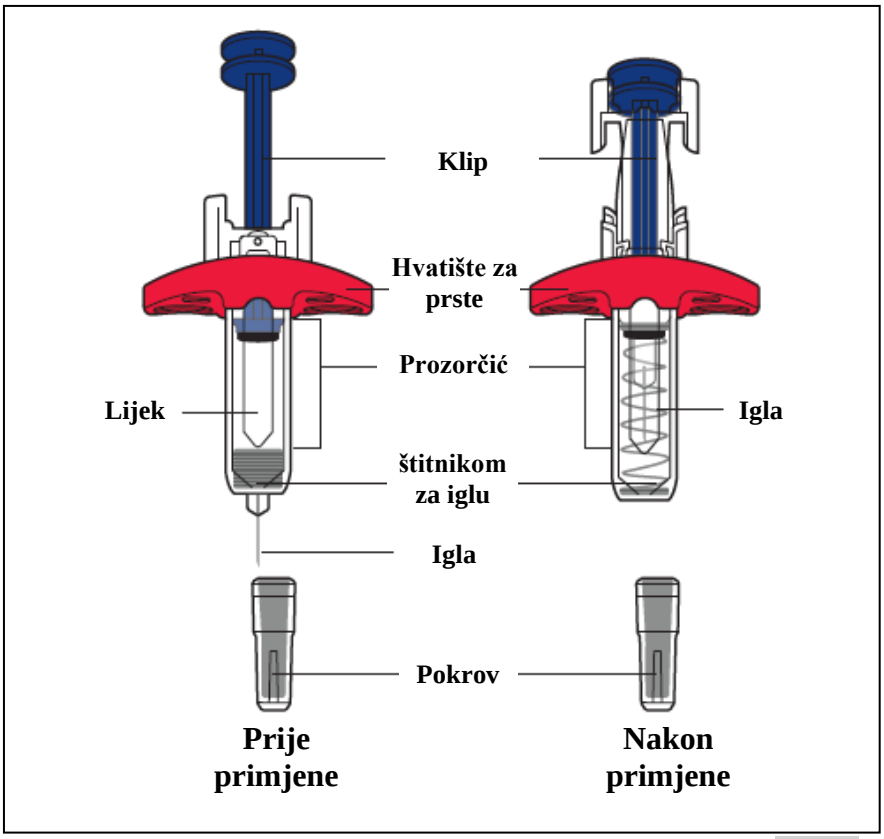
Slika L

12. Odložite štrcaljku u otpad

- **Nemojte** vraćati pokrov igle na štrcaljku.

a. Iskorištenu štrcaljku bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta, kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.
- Uvijek držite napunjenu štrcaljku i posebni spremnik za odlaganje oštrih predmeta izvan pogleda i dohvata djece.

Yuflyma napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu



Slika A

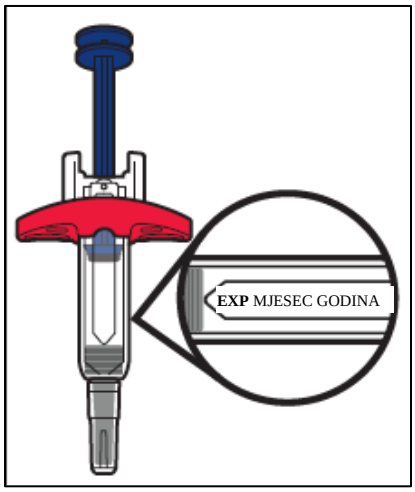
Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Nemojte skinuti pokrov igle sve do neposredno prije injiciranja. Čuvajte lijek Yuflyma izvan pogleda i dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu štrcaljku iz kutije koju držite u hladnjaku.
• Napunjenu štrcaljku izvadite iz kutije držeći je za tijelo štrcaljke. **Nemojte** dodirivati klip.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu štrcaljku
- vatu natopljenu alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

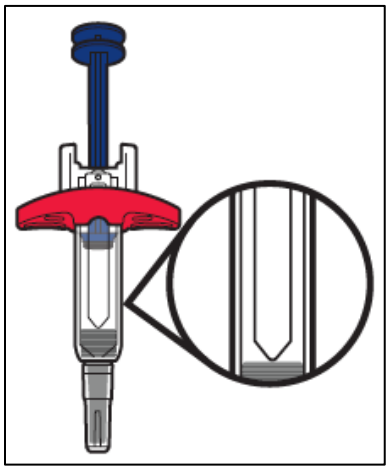


Slika B

2. Pregledajte napunjenu štrcaljku

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

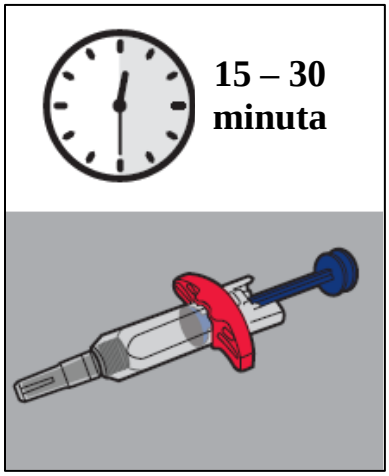


Slika C

3. Pregledajte lijek

a. Pregledajte lijek i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), zamućena ili sadrži čestice.
- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

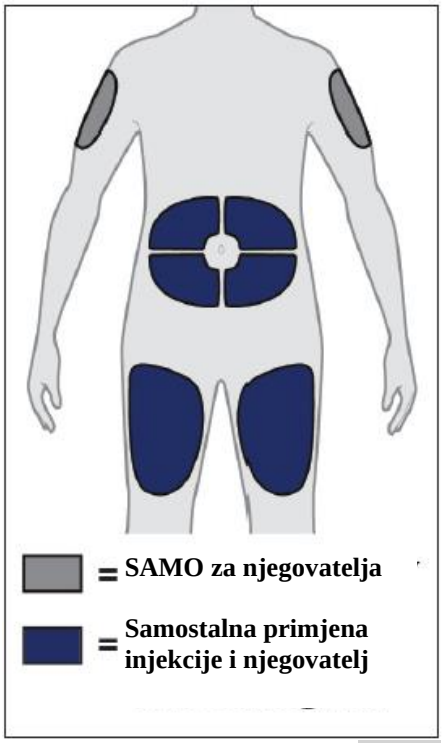


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu štrcaljku da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu štrcaljku nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



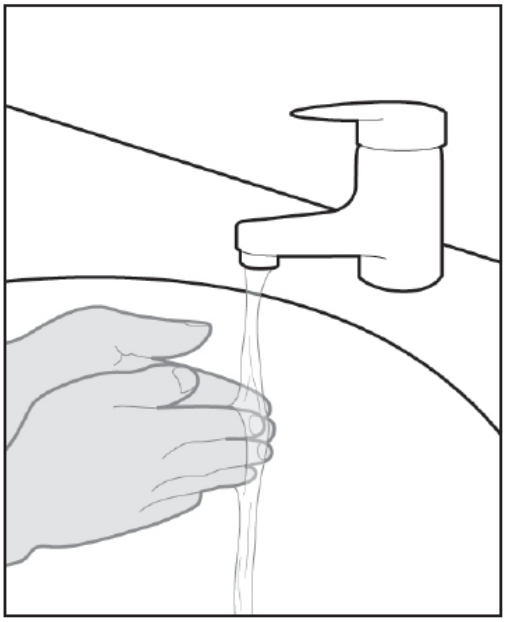
Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen), osim 5 cm oko pupka.
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

- **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
- Ako imate psorijazu, **nemojte** ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

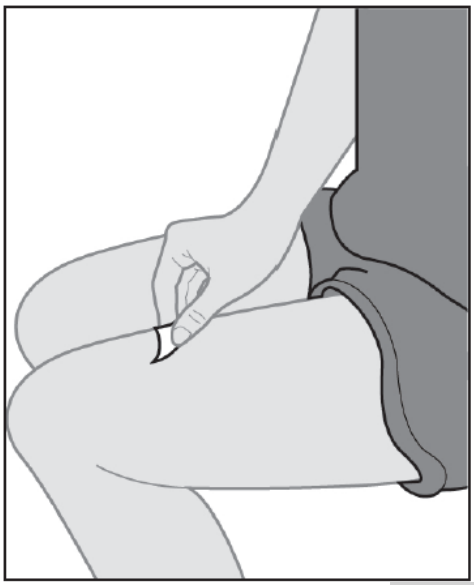
b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.



Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite

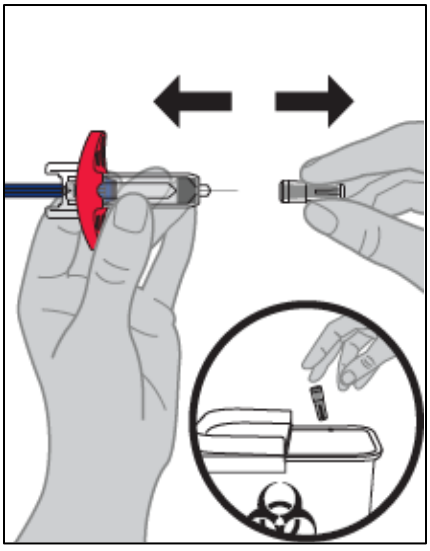


Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite vatom natopljenom alkoholom.
b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• Nemojte puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.



Slika H

8. Uklonite pokrov igle

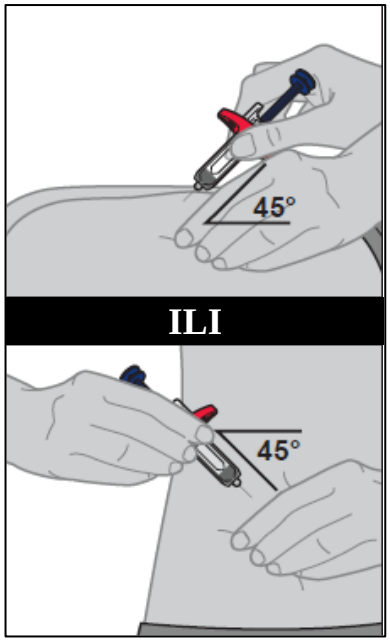
a. Skinite pokrov igle držeći napunjenu štrcaljku u jednoj ruci (držeći je za tijelo štrcaljke). Drugom rukom nježno povucite i skinite pokrov igle.

- **Ne skidajte** pokrov igle dok ne budete spremni za ubrizgavanje.

- **Nemojte** dodirivati iglu. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.

- **Nemojte** vraćati pokrov igle na napunjenu štrcaljku. Pokrov igle odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine

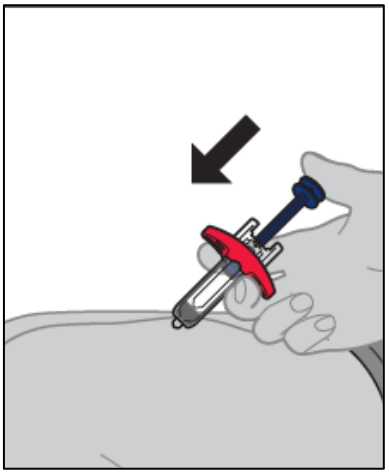


Slika I

9. Napunjenu štrcaljku ubodite u predviđeno mjesto ubrizgavanja

a. Jednom rukom nježno uhvatite nabor kože na mjestu ubrizgavanja

b. Držeći napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, brzim, kratkim pokretom ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.

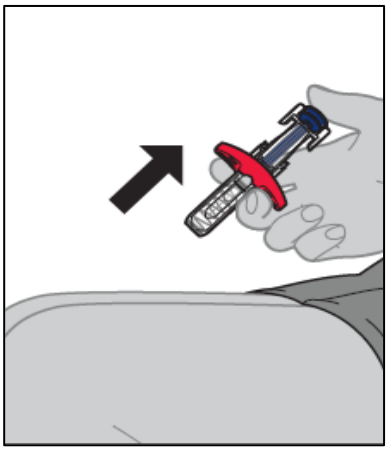


Slika J

10. Primijenite injekciju

a. Nakon što ubodete iglu, pustite nabor kože.
b. Polako pritisnite klip do kraja, dok ne ubrizgate svu tekućinu i štrcaljka ostane prazna.

• **Nemojte** mijenjati položaj štrcaljke nakon što započnete ubrizgavanje.

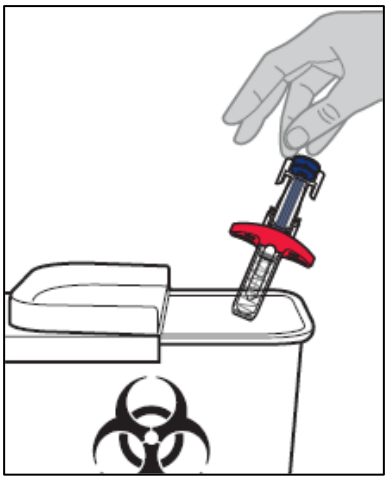


Slika K

11. Izvucite štrcaljku iz mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

a. Nakon što ispraznite štrcaljku, polako podižite palac s klipa sve dok zaštita za iglu u potpunosti ne prekrije iglu.
b. Mjesto ubrizgavanja nježno pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

• **Nemojte** ponovo upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
•**Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.



Slika L

12. Odložite iskorištenu štrcaljku u otpad

a. Iskorištenu štrcaljku bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.

• Napunjenu štrcaljku i poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
adalimumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu o lijeku. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika**, koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje injekcije lijeka Yuflyma.
- 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 o lijeku. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi o lijeku:

1. Što je Yuflyma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma
3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yuflyma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za upotrebu

1. Što je Yuflyma i za što se koristi

Yuflyma sadrži djelatnu tvar adalimumab, lijek koji djeluje na imunosni (obrambeni) sustav Vašeg tijela.

Yuflyma je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:
- reumatoidni artritis
- plak psorijaza
- gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)
- Crohnova bolest
- ulcerozni kolitis
- neinfektivni uveitis

Djelatna tvar u lijeku Yuflyma, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNFα), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezivanjem za TNFα, Yuflyma smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerenog do teškog oblika reumatoidnog artritisa u odraslih. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

U svrhu liječenja teškog, aktivnog i progresivnog reumatoidnog artritisa, lijek Yuflyma može se primijeniti i bez prethodnog liječenja metotreksatom.

Yuflyma može usporiti oštećenje zglobova uzrokovano upalnom bolešću i može poboljšati njihovu pokretljivost.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Plak psorijaza

Plak psorijaza je 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerene do teške kronične plak psorijaze u odraslih.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)

Gnojni hidradenitis (koji se ponekad naziva inverznim aknama) je kronična 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika gnojnog hidradenitisa u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina.

Yuflyma može smanjiti broj nodula i apscesa koje uzrokuje bolest te ublažiti bol koja često prati ovu bolest. Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava. Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerene do teške Crohnove bolesti u odraslih i
- umjerene do teške Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva.

Yuflyma je namijenjena liječenju
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u odraslih i
- umjerenog do teškog oblika ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam

propisan lijek Yuflyma.

Nezarazni uveitis

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka. Yuflyma je namijenjena 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). Yuflyma djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Moguće je da će Vam prvo biti propisani drugi lijekovi. Ako na njih ne reagirate dovoljno dobro, bit će Vam propisan lijek Yuflyma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma

Nemojte primjenjivati lijek Yuflyma:

- ako ste alergični na adalimumab ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- ako bolujete od aktivne tuberkuloze ili drugih teških infekcija (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 Yuflyma.

Alergijske reakcije

- Razvijete li alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsištu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Yuflyma i odmah se javite liječniku, jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Bolujete li od infekcije, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

- Dok primate lijek Yuflyma, možete biti podložniji infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako imate tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju:
  - tuberkulozu
  - infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama
  - tešku infekciju krvi (sepsa)

  U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako primijetite simptome poputvrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Vaš liječnik Vam može reći da neko vrijeme prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

- Recite svom liječniku ako živite ili putujete u područjima gdje su vrlo česte gljivične infekcije (primjerice histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza).

- Recite svom liječniku ako ste ranije imali infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.

- Ako ste stariji od 65 godina, postoji veća mogućnost da dobijete infekciju dok primjenjujete lijek Yuflyma. Vi i Vaš liječnik morate obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja lijekom Yuflymom. Važno je da kažete svom liječniku ako primijetite simptome infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Tuberkuloza

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako ste ikada bolovali od tuberkuloze, odnosno jeste li bili u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako imate aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Yuflyma.
    - Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Yuflyma prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije nego počnete s liječenjem, liječnik će provjeriti imate li znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na Vašoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**.
    - Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako ste primili liječenje za prevenciju tuberkuloze.
    - Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, javite odmah svom liječniku.

Hepatitis B

- Recite svom liječniku ako ste nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako imate aktivni HBV ili mislite da biste se mogli zaraziti HBV-om.
    - Liječnik treba provjeriti imate li HBV. U nositelja HBV-a Yuflyma može uzrokovati ponovno aktiviranje virusa.
    - U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako uzimate druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se spremate imati kirurški ili stomatološki zahvat, obavijestite svog liječnika o tome da primjenjujete lijek Yuflyma. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Yuflyma.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako bolujete ili obolite od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća zaštitni sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smijete li početi ili nastaviti primati lijek Yuflyma donijet će Vaš liječnik. Odmah recite svom liječniku ako se pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama ili utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati infekcije.

- Posavjetujte se sa svojim liječnikom prije nego primite bilo koje cjepivo.
- Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.
- Ako ste lijek Yuflyma uzimali tijekom trudnoće, Vaše dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije i do približno pet mjeseci nakon što ste primili posljednju dozu lijeka Yuflyma u trudnoći. Važno je da liječnika svoga djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da ste u trudnoći uzimali lijek Yuflyma kako bi oni mogli odlučiti kada Vaše dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Bolujete li od blagog zatajenja srca, a liječite se lijekom Yuflyma, liječnik mora pomno nadzirati 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 Yuflyma.

Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Vaš liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje. Ako dobijete vrućicu koja ne prolazi, blage modrice ili ako jako lako krvarite ili izgledate jako blijedo, odmah nazovite liječnika.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Yuflyma ili nekim drugim TNF blokatorom.

    - U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika 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 druge vrste raka može se povećati ako primjenjujete lijek Yuflyma. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Yuflyma uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika također su liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom.
    - Obavijestite liječnika ako istodobno uz lijek Yuflyma uzimate azatioprin ili 6-merkaptopurin.
    - U bolesnika koji primjenjuju lijek Yuflyma zamijećeni su slučajevi nemelanomskog raka kože.
    - Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako se izgled postojećih oštećenja promijeni, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF blokatorom, zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako bolujete od KOPB-a ili ste težak pušač, provjerite kod liječnika je li liječenje TNF blokatorom primjereno za Vas.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Yuflyma 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

- Cijepljenje: ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja prema važećim smjernicama prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.

Drugi lijekovi i Yuflyma

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije, Yuflyma se ne smije primjenjivati s lijekovima koji sadrže sljedeće djelatne tvari:

- anakinru,
- abatacept.

Yuflyma se može primjenjivati istodobno s:
- metotreksatom
- nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata)
- steroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

Ako imate kakvih pitanja, upitajte svog liječnika.

Trudnoća i dojenje

- Trebate razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječile trudnoću i trebale bi je nastaviti koristiti još najmanje 5 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Yuflyma.
- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Yuflyma 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 lijek Yuflyma tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek Yuflyma.
- Yuflyma se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako primate lijek Yuflyma 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 Yuflyma. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza”.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yuflyma može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Yuflyma može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

Yuflyma sadrži natrij

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

3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sljedećoj tablici prikazane su preporučene doze lijeka Yuflyma u svakoj odobrenoj primjeni. Ako Vam je potrebna drugačija doza, liječnik Vam može propisati drugu jačinu lijeka Yuflyma.

Reumatoidni artritis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	40 mg svaki drugi tjedan	Kod reumatoidnog artritisa, primjena metotreksata se nastavlja za vrijeme uzimanja lijeka Yuflyma. Ako Vaš liječnik procijeni da je metotreksat neprikladan, Yuflyma se može davati samostalno. Ako imate reumatoidni artritis i ne dobivate metotreksat zajedno s lijekom Yuflyma, Vaš liječnik može odlučiti davati 40 mg lijeka Yuflyma svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Plak psorijaza		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana nakon prve doze.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Gnojni hidradenitis (*Hidradenitis suppurativa*)		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 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 ispirete antiseptičkom tekućinom.
Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon čega slijedi 40 mg svaki drugi tjedan počevši tjedan dana kasnije.	Ako nemate odgovarajući odgovor na terapiju lijekom Yuflyma u dozi od 40 mg svaki drugi tjedan, Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40

		mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se da zahvaćena područja svakodnevno ispirete antiseptičkom tekućinom.

Crohnova bolest		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 40 kg ili više	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati prvu dozu od 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 40 mg, nakon čega dva tjedna kasnije slijedi 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg), nakon koje dva tjedna kasnije slijedi 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

Ulcerozni kolitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (jedna injekcija od 40 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Vaš liječnik Vam može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza je 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg (jedna injekcija od 40 mg). Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Prva doza je 160 mg (dvije injekcije od 80 mg u jednom danu ili jedna injekcija od 80 mg na dan tijekom dva uzastopna dana), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu). Nakon toga, uobičajena doza je 80 mg svaki drugi tjedan.	Trebali biste nastaviti uzimati svoju uobičajenu dozu lijeka Yuflyma čak i nakon što napunite 18 godina.

Nezarazni uveitis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Odrasli	Prva doza od 80 mg (jedna injekcija od 80 mg u jednom danu), nakon koje, dva tjedna kasnije, slijedi 40 mg počevši tjedan dana nakon prve doze.	Kortikosteroidi ili drugi lijekovi koji utječu na imunološki sustav mogu mogu se nastaviti primjenjivati uz lijek Yuflyma. Yuflyma se može primjenjivati i sama.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 40 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 20 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će Vam možda propisati početnu dozu od 80 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 40 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Yuflyma se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Yuflyma nalaze se u dijelu 7 „Upute za upotrebu”.

Ako primijenite više lijeka Yuflyma nego što ste trebali

Ako slučajno primijenite lijek Yuflyma češće nego je to preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i obavijestite ih da ste uzeli veću količinu. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Yuflyma

Zaboravite li primijeniti injekciju, sljedeću dozu lijeka Yuflyma morate ubrizgati čim se sjetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte onog dana kako je to prvotno bilo predviđeno, kao da niste zaboravili dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma

Odluku o prekidu primjene lijeka Yuflyma potrebno je raspraviti sa svojim liječnikom. Simptomi se mogu vratiti ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Yuflyma.

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije
- otečeno lice, šake, stopala
- otežano disanje, gutanje
- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti 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
- dvoslika
- slabost u rukama ili nogama
- oteklinu 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 lijeka Yuflyma.

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
- bolovi u trbuhu

- mučnina i povraćanje
- osip
- mišićno-koštana bol

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu)
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis)
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster)
- infekcije uha
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes)
- infekcije reproduktivnih organa
- infekcija mokraćnih puteva
- gljivične infekcije
- infekcije zglobova
- benigni tumori
- rak kože
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju)
- dehidracija
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju)
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem,
- poremećaji osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost
- migrena
- kompresija korijena živca (uključujući bol u donjem dijelu leđa i nozi)
- smetnje vida
- upala oka
- upala očnog kapka i oticanje oka
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- osjećaj brzog kucanja srca
- visok krvni tlak,
- navale crvenila
- hematom (nakupljanje krvi izvan krvnih žila)
- kašalj
- astma
- nedostatak zraka
- krvarenje u probavnom sustavu
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica)
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta)
- svrbež
- osip praćen svrbežom
- stvaranje modrica
- upala kože (primjerice ekcem)
- lomljenje noktiju na rukama i nogama
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze
- grčevi mišića
- krv u mokraći
- problemi s bubrezima

- bol u prsištu
- edem (oticanje)
- vrućica
- smanjen broj krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica
- poremećaj cijeljenja

Manje često (mogu se javiti u manje od 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
- rak koji zahvaća limfni sustav
- melanom
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se očituje kao sarkoidoza)
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- tremor (nevoljno drhtanje)
- neuropatija (poremećaj živaca)
- 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 i stvaranje ugruška u veni, 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
- edem lica (oticanje lica)
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci
- masna jetra
- 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 manje od 1 od 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 koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela)

- zastoj rada srca
- plućna fibroza (ožiljci na plućima)
- perforacija crijeva (proboj 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)
- edem lica (oticanje lica) povezan 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 herpesvirusom 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 mišićnom slabošću)
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen)

Neke nuspojave zabilježene uz lijek Yuflyma mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama. One uključuju:

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 jetrenih enzima

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- visoka razina bijelih krvnih stanica
- niska razina krvnih pločica 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 manje od 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 od 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 Yuflyma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu držite u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena brizgalica otopine lijeka Yuflyma može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 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 31 dan ili je baciti**, čak i ako ste je vratili u hladnjak.

Zabilježite datum kada ste brizgalicu prvi put izvadili iz hladnjaka i datum nakon kojega je morate baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yuflyma sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.
Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev acetat, trihidrat, glicin, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako napunjena brizgalica lijeka Yuflyma izgleda i sadržaj pakiranja

Yuflyma 80 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici dolazi kao sterilna otopina s 80 mg adalimumaba otopljenog u 0,8 ml otopine.

Napunjena brizgalica lijeka Yuflyma je automatizirani sustav za ubrizgavanje s iglom i namijenjen je za jednokratnu primjenu. Na svakoj strani brizgalice nalazi se prozorčić kroz koji je vidljiva otopina lijeka Yuflyma unutar brizgalice.

Napunjena brizgalica lijeka Yuflyma dostupna je u pakiranjima koja sadrže:
- 1 napunjena brizgalica za primjenu od strane bolesnika, s 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski).
- 3 napunjene brizgalice za primjenu od strane bolesnika, s 4 jastučića natopljena alkoholom (1

zamjenski).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Yuflyma može biti dostupna u obliku napunjene štrcaljke i/ili napunjene brizgalice.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francuska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Njemačka

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 35352989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji put revidirana u

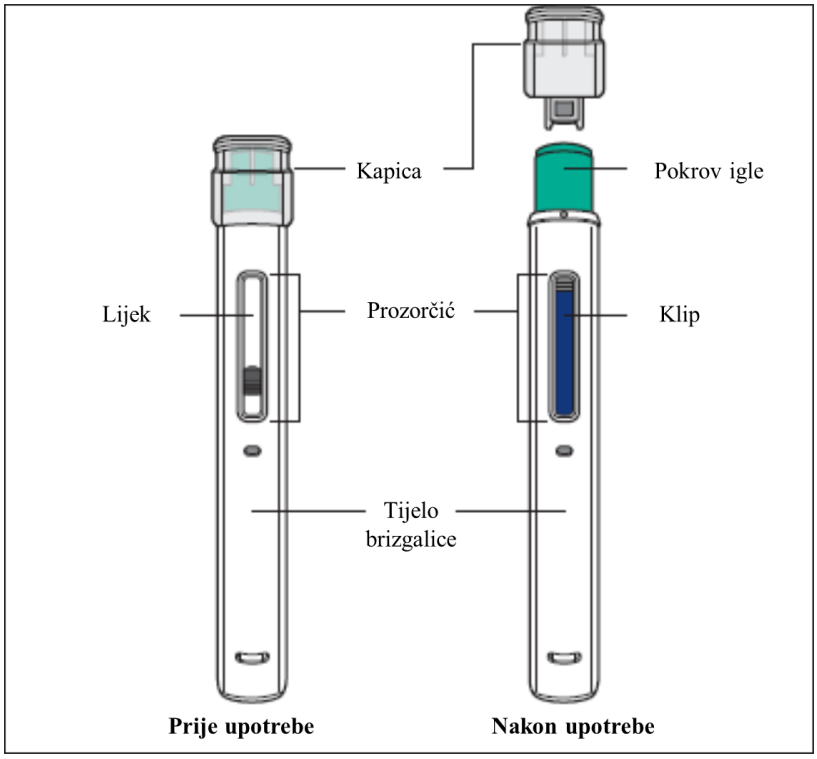
Ostali izvori informacija

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

7. Upute za upotrebu

- U sljedećim uputama objašnjeno je kako si samostalno potkožno (supkutano) ubrizgati lijek Yuflyma pomoću napunjene brizgalice. Prvo pažljivo pročitajte cijele upute i zatim ih slijedite korak po korak.
- U tehniku samostalnog ubrizgavanja uputit će Vas Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- **Ne pokušavajte** si samostalno dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.
- Nakon primjerene obuke, injekciju si možete dati sami, ili Vam je može dati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.
- Za jednu injekciju koristite po jednu napunjenu brizgalicu.

Yuflyma napunjena brizgalica



Slika A

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je:

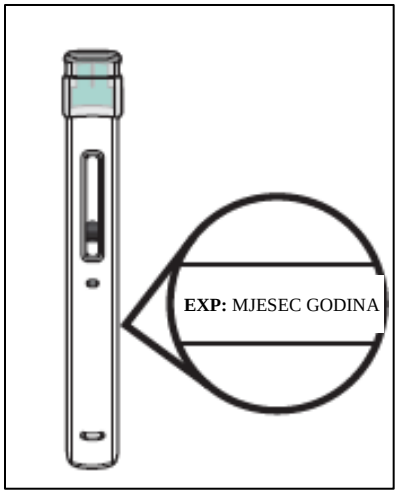
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Ne skidajte kapicu dok ne budete spremni za ubrizgavanje. Čuvajte lijek Yuflyma izvan dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu brizgalicu iz kutije koju držite u hladnjaku.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu brizgalicu
- vatu natopljenu alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

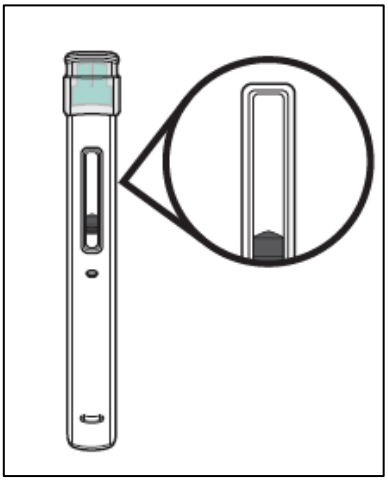


Slika B

2. Pregledajte napunjenu brizgalicu

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu brizgalicu kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene brizgalice.

Nemojte upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.



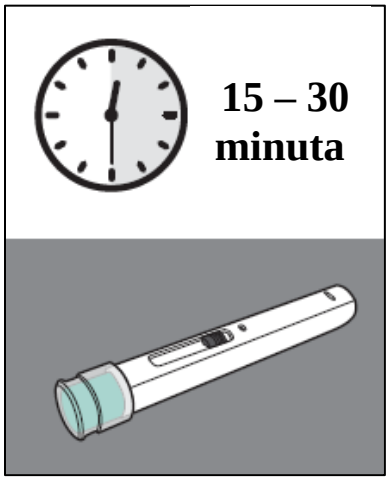
Slika C

3. Pregledajte lijek.

a. Pogledajte kroz prozorčić i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu brizgalicu ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), zamućena ili sadrži čestice.

- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

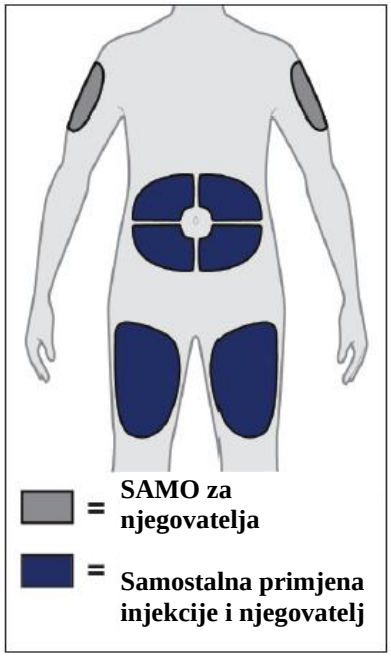


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu brizgalicu da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



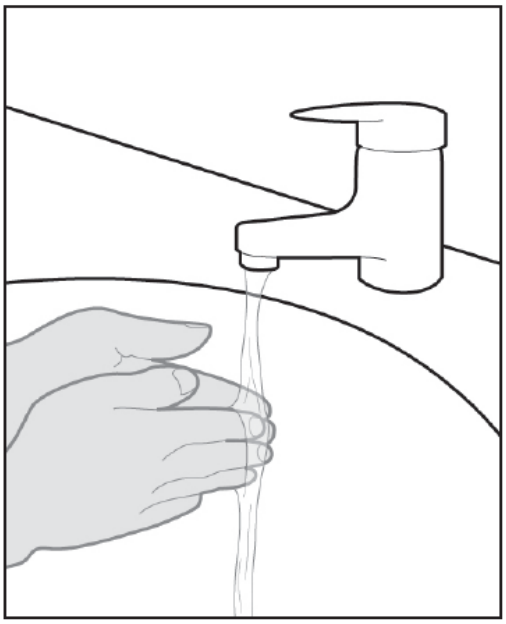
Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen) osim područja 5 cm oko pupka
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

- **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
- Ako imate psorijazu, nemojte ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
- **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

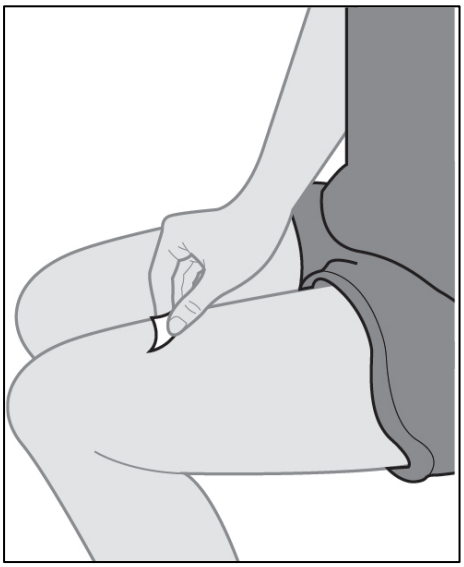
b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije



Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite.



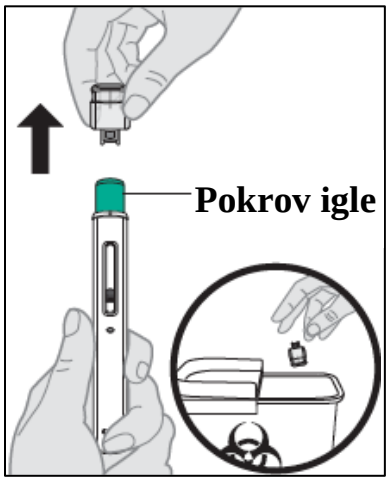
Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite vatom natopljenom alkoholom

b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• **Nemojte** puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.

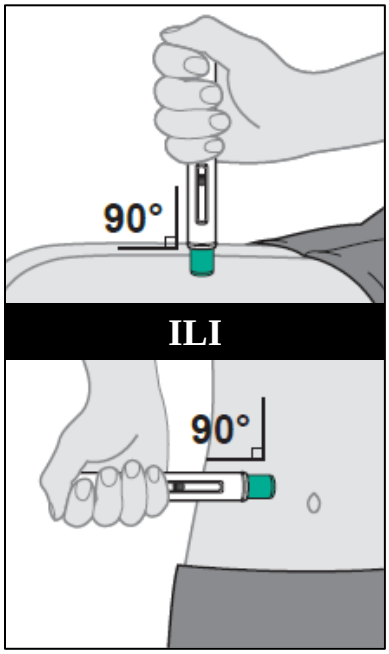


Slika H

8. Uklonite kapicu brizgalice

a. Jednom rukom držite napunjenu brizgalicu tako da kapica bude okrenuta prema gore. Lagano povucite kapicu ravno prema gore.

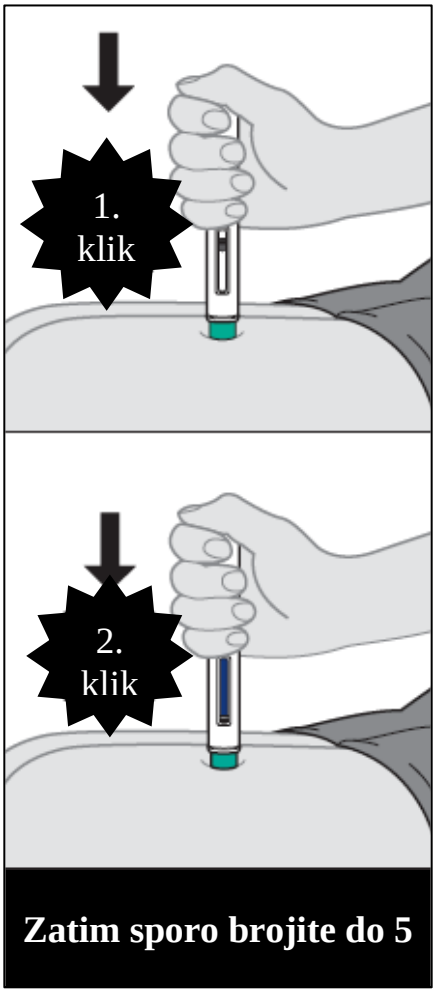
- **Ne skidajte** kapicu dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu niti pokrov igle. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.
- **Ne vraćajte** kapicu natrag na napunjenu brizgalicu. Kapicu odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.
- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine



Slika I

9. Stavite napunjenu brizgalicu na predviđeno mjesto ubrizgavanja.

a. Držite napunjenu brizgalicu tako da možete vidjeti prozorčić
b. Bez podizanja ili rastezanja kože postavite napunjenu brizgalicu na mjesto ubrizgavanja pod kutom od 90 stupnjeva.



Slika J

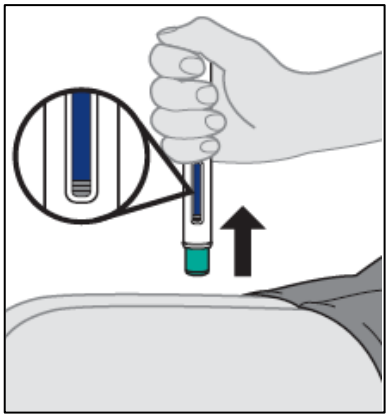
10. Primijenite injekciju

a. Čvrsto pritisnite napunjenu brizgalicu na kožu. Glasan „klik“ će označiti početak ubrizgavanja, a plavi klip počet će puniti prozorčić

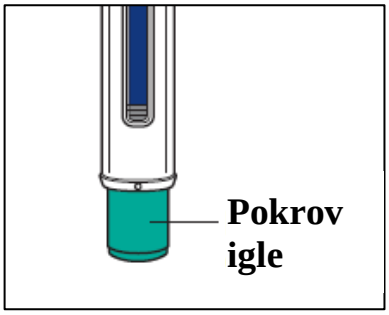
b. Držite brizgalicu čvrsto pritisnutu na kožu dok se ne oglasi drugi glasni „klik”.

c. Kad čujete drugi glasni „klik”, nastavite čvrsto držati brizgalicu pritisnutu na kožu i polako brojite do 5 kako biste bili sigurni da je ubrizgavanje cjelokupne doze završeno.

- **Nemojte** mijenjati položaj brizgalice nakon što započnete ubrizgavanje.



Slika K



Slika L

11. Uklonite brizgalicu s mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

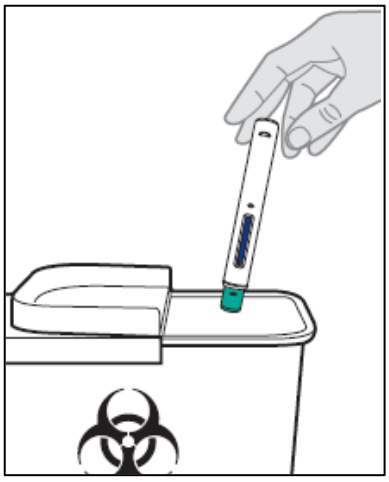
a. Pogledajte brizgalicu kako biste se uvjerili da je plavi klip sa sivim vrhom u potpunosti ispunio prozorčić.
b. Uklonite napunjenu brizgalicu s kože.

• Nakon uklanjanja brizgalice s mjesta ubrizgavanja, igla će se automatski prekriti. **Ne vraćajte** kapicu na brizgalicu.

• Ako prozorčić nije u potpunost poplavio ili se lijek još uvijek ubrizgava, to znači da niste primili punu dozu. Odmah nazovite svog liječnika.

c. Mjesto ubrizgavanja nježno pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

• **Nemojte** ponovo upotrijebiti iskorištenu brizgalicu.
• **Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.



Slika M

12. Odložite iskorištenu brizgalicu u otpad

a. Iskorištenu brizgalicu bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta, kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.

• Uvijek držite napunjenu brizgalicu i poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta dalje od pogleda ili dohvata djece.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
adalimumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete počne primjenjivati ovaj lijek jer sadrži važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu o lijeku. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam također dati **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** koja sadrži važne podatke o sigurnosti s kojima morate biti upoznati prije i za vrijeme liječenja Vašeg djeteta lijekom Yuflyma. **Karticu s podsjetnikom za bolesnika** držite kod sebe ili kod svog djeteta.
- 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 onima Vašeg djeteta.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod Vašeg djeteta, 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 Yuflyma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Yuflyma
3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Yuflyma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije
7. Upute za upotrebu

1. Što je Yuflyma i za što se koristi

Yuflyma sadrži djelatnu tvar adalimumab.

Yuflyma je namijenjena liječenju sljedećih upalnih bolesti:
- poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa
- artritisa povezanog s entezitisom
- plak psorijaze u djece
- Crohnove bolesti u djece
- uveitisa u djece

Djelatna tvar u lijeku Yuflyma, adalimumab, ljudsko je monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji se vezuju za specifičnu ciljnu tvar u tijelu.

Ciljna tvar za koju se vezuje adalimumab je protein pod nazivom faktor tumorske nekroze (TNFα), koji sudjeluje u radu imunološkog (obrambenog) sustava i čije su razine kod gore navedenih upalnih bolesti povišene. Vezivanjem za TNFα, Yuflyma smanjuje upalni proces kod tih bolesti.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis je upalna bolest zglobova koja se obično javlja u djetinjstvu.

Yuflyma je namijenjena liječenju poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 i

više godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu za liječenje poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa biti propisan lijek Yuflyma.

Vaš će liječnik odlučiti hoće li se Yuflyma primijeniti s metotreksatom ili sama.

Artritis povezan s entezitisom

Artritis povezan s entezitisom je upalna bolest zglobova i područja na kojima se tetive spajaju na kost.

Yuflyma je namijenjena liječenju artritisa povezanog s entezitisom u bolesnika u dobi od 6 i više godina. Moguće je da će Vašem djetetu prvo biti propisani drugi lijekovi koji mijenjaju tijek bolesti, kao što je metotreksat. Ako ti lijekovi ne budu dovoljno djelotvorni, Vašem će djetetu za liječenje artritisa povezanog s entezitisom biti propisan lijek Yuflyma.

Plak psorijaza u djece

Plak psorijaza je 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.

Yuflyma je namijenjena liječenju teškog oblika kronične 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.

Crohnova bolest u djece

Crohnova bolest je upalna bolest probavnog sustava.

Yuflyma je namijenjena liječenju umjerene do teške Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina.

Moguće je da će Vašem djetetu 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 Yuflyma.

Uveitis u djece

Nezarazni uveitis je upalna bolest koja zahvaća određene dijelove oka.

Yuflyma je namijenjena 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). Yuflyma djeluje tako da smanjuje tu upalu.

Moguće je da će Vašem djetetu 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 Yuflyma.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete počne primati lijek Yuflyma

Nemojte primjenjivati lijek Yuflyma:

- Ako je Vaše dijete alergično na adalimumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

- Ako Vaše dijete boluje od aktivne tuberkuloze ili drugih teških infekcija (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 Vaše dijete 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 svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Yuflyma.

Alergijske reakcije

- Ako se u Vašeg djeteta pojave alergijske reakcije sa simptomima poput stezanja u prsnom košu, piskanja pri disanju, omaglice, oticanja ili osipa, nemojte više ubrizgavati lijek Yuflyma i odmah se javite liječniku jer te reakcije u rijetkim slučajevima mogu biti opasne po život.

Infekcije

- Ako Vaše dijete ima infekciju, uključujući dugotrajnu infekciju ili infekciju jednog dijela tijela (primjerice, vrijed na nozi), obratite se liječniku prije nego počnete primjenjivati lijek Yuflyma. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku.

- Tijekom liječenja lijekom Yuflyma, Vaše dijete može biti podložnije infekcijama. Taj rizik može biti povećan ako dijete ima tegobe s plućima. Ove infekcije mogu biti ozbiljne i uključuju:
  - tuberkulozu
  - infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, parazitima ili bakterijama
  - tešku infekciju krvi (sepsa)

  U rijetkim slučajevima te infekcije mogu biti opasne po život. Ako se u djeteta pojave simptomi poput vrućice, rana, osjećaja umora ili problema sa zubima, važno je da to kažete liječniku. Liječnik Vam može reći da na neko vrijeme prestanete primjenjivati lijek Yuflyma.

- Recite svom liječniku ako Vaše dijete živi ili putuje u područja gdje su vrlo česte gljivične infekcije (primjerice histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza).

- Recite svom liječniku ako je Vaše dijete nekada imalo infekcije koje su se ponavljale ili druga stanja koja povećavaju rizik od infekcija.

- Vaše dijete i njegov liječnik moraju obratiti posebnu pozornost na znakove infekcije tijekom liječenja lijekom Yuflyma. Važno je da kažete liječniku ako se u djeteta pojave simptomi infekcije kao što su vrućica, rane, osjećaj umora i problemi sa zubima.

Tuberkuloza

- Budući da su u bolesnika liječenih lijekom Yuflyma prijavljeni slučajevi tuberkuloze, prije početka liječenja, liječnik će provjeriti ima li Vaše dijete znakove i simptome tuberkuloze. To obuhvaća detaljnu medicinsku procjenu, uključujući uzimanje djetetove povijesti bolesti i provođenje odgovarajućih testova za otkrivanje bolesti (na primjer rendgenska snimka pluća i tuberkulinski test). Provođenje i rezultati ovih pretraga moraju se zabilježiti na djetetovoj **Kartici s podsjetnikom za bolesnika**.

- Vrlo je važno da liječniku kažete ako je Vaše dijete ikada bolovalo od tuberkuloze, odnosno ako je bilo u bliskom doticaju s nekim tko je od nje bolovao. Ako Vaše dijete ima aktivnu tuberkulozu, nemojte primjenjivati lijek Yuflyma.
- Tuberkuloza se može razviti tijekom terapije čak i ako je Vaše dijete primilo liječenje za prevenciju tuberkuloze.
- Jave li se tijekom ili nakon terapije simptomi tuberkuloze (primjerice kašalj koji ne prolazi, gubitak tjelesne težine, manjak energije, blaga vrućica) ili neke druge infekcije, odmah obavijestite liječnika.

Hepatitis B

- Recite liječniku ako je Vaše dijete nositelj virusa hepatitisa B (HBV), ako ima aktivni HBV ili mislite da bi se mogao zaraziti HBV-om.
  - Liječnik treba provjeriti ima li Vaše dijete HBV. U nositelja HBV-a Yuflyma može uzrokovati ponovno aktiviranje virusa.
  - U nekim rijetkim slučajevima, osobito ako Vaše dijete uzima druge lijekove koji potiskuju imunološki sustav, reaktivacija HBV-a može biti opasna po život.

Kirurški ili stomatološki zahvat

- Ako se Vaše dijete priprema za kirurški ili stomatološki zahvat, recite liječniku da dijete uzima lijek Yuflyma. Liječnik može preporučiti privremeni prekid terapije lijekom Yuflyma.

Demijelinizirajuća bolest

- Ako Vaše dijete boluje ili oboli od demijelinizirajuće bolesti (bolesti koja zahvaća izolacijski sloj koji obavija živce, kao što je multipla skleroza), odluku o tome smije li uzimati ili nastaviti primati lijek Yuflyma donijet će liječnik. Odmah recite liječniku ako se u djeteta pojave simptomi kao što su promjene vida, slabost u rukama ili nogama te utrnulost ili trnci u bilo kojem dijelu tijela.

Cijepljenje

- Za vrijeme liječenja lijekom Yuflyma ne smiju se primiti određena cjepiva jer mogu uzrokovati infekcije.

  - Posavjetujte se s liječnikom prije nego Vaše dijete primi bilo koje cjepivo.
  - Ako je moguće, preporučuje se da djeca obave sva cijepljenja predviđena za njihovu dob prije započinjanja terapije lijekom Yuflyma.
  - Ako je Vaša kći lijek Yuflyma primjenjivala tijekom trudnoće, njezino dijete može biti pod povećanim rizikom od dobivanja takve infekcije do približno pet mjeseci nakon primanja posljednje doze lijeka Yuflyma u trudnoći. Važno je da liječnika njezina djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da je Vaša kći primjenjivala lijek Yuflyma u trudnoći, kako bi oni mogli odlučiti kada njezino dijete treba primiti cjepivo.

Zatajenje srca

- Boluje li Vaše dijete od blagog zatajenja srca, a liječi se lijekom Yuflyma, liječnik mora pomno nadzirati status zatajenja srca djeteta. Ako je Vaše dijete bolovalo, ili boluje, 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 treba li dijete primiti lijek Yuflyma.

Vrućica, nastanak modrica, krvarenje ili bljedilo

- U nekih bolesnika postoji mogućnost da tijelo ne uspije proizvesti dovoljne količine krvnih stanica

koje se bore protiv infekcija ili pomažu u zaustavljanju krvarenja. Liječnik će možda odlučiti prekinuti liječenje. Ako Vaše dijete dobije vrućicu koja ne prolazi, blage modrice ili ako jako lako krvari ili izgleda jako blijedo, odmah nazovite liječnika.

Rak

- Vrlo se rijetko javljaju slučajevi određene vrste raka u djece i odraslih bolesnika liječenih lijekom Yuflyma ili nekim drugim TNF blokatorom.

    - U bolesnika koji već dulje vrijeme boluju od ozbiljnijeg oblika 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 druge vrste raka može se povećati ako Vaše dijete primjenjuje lijek Yuflyma. U rijetkim je slučajevima u bolesnika koji su uzimali lijek Yuflyma uočen rijedak i težak oblik limfoma. Neki od tih bolesnika također su liječeni azatioprinom ili 6-merkaptopurinom.
    - Obavijestite liječnika ako Vaše dijete uz lijek Yuflyma uzima i azatioprin ili 6-merkaptopurin.
    - U bolesnika koji primjenjuju lijek Yuflyma zamijećeni su slučajevi nemelanomskog raka kože.
    - Ako se za vrijeme terapije ili nakon nje na koži jave nova oštećenja ili ako se izgled postojećih oštećenja promijeni, javite se svom liječniku.

- U bolesnika koji boluju od specifične plućne bolesti koja se naziva kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) i koji su liječeni nekim drugim TNF blokatorom zabilježeni su slučajevi raka koji nije bio limfom. Ako Vaše dijete boluje od KOPB-a ili ako je težak pušač, pitajte liječnika je li liječenje TNF blokatorom primjereno za njega.

Autoimuna bolest

- U rijetkim slučajevima liječenje lijekom Yuflyma 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 Yuflyma

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzimalo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Zbog povećanog rizika od ozbiljne infekcije, Vaše dijete ne smije primjenjivati lijek Yuflyma s drugim lijekovima koji sadrže sljedeće djelatne tvari:
- anakinru
- abatacept.

Yuflyma se može primjenjivati istodobno s:
- metotreksatom
- nekim antireumaticima koji mijenjaju tijek bolesti (primjerice sulfasalazinom, hidroksiklorokinom, leflunomidom i injekcijskim pripravcima zlata)
- steroidima ili lijekovima za ublažavanje boli, uključujući i nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

U slučaju bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku.

Trudnoća i dojenje

- Vaše dijete treba razmotriti korištenje odgovarajuće kontracepcije kako bi spriječilo trudnoću te bi je trebalo nastaviti koristiti najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Yuflyma.
- Ako je Vaša kći trudna, misli da bi mogla biti trudna ili planira imati dijete, obratite se njezinu liječniku za savjet o primjeni ovog lijeka.
- Yuflyma 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 lijek Yuflyma tijekom trudnoće u odnosu na majke s istom bolešću koje nisu primale lijek Yuflyma.
- Yuflyma se može primjenjivati tijekom dojenja.
- Ako je Vaša kći primala lijek Yuflyma tijekom trudnoće, njezino dijete može imati povećan rizik od dobivanja infekcije.
- Važno je da liječnika njezina djeteta i druge zdravstvene radnike obavijestite o tome da je Vaša kći primjenjivala lijek Yuflyma u trudnoći prije nego što njezino dijete primi bilo kakvo cjepivo. Za više informacija o cjepivima pogledajte dio „Upozorenja i mjere opreza“.

Upravljanje vozilima i strojevima

Yuflyma može malo utjecati na djetetovu sposobnost upravljanja vozilima, biciklom i strojevima. Nakon uzimanja lijeka Yuflyma može se javiti osjećaj da se prostorija vrti te smetnje vida.

Yuflyma sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 0,2 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Yuflyma

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sljedećoj tablici prikazane su preporučene doze Yuflyma u svakoj odobrenoj primjeni. Ako je Vašem djetetu potrebna drugačija doza, liječnik može propisati drugu jačinu lijeka Yuflyma.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Artritis povezan s entezitisom		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca, adolescenti i odrasli u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 6 i više godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Nije primjenjivo

Plak psorijaza u djece		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine 30 kg ili više	Prva doza od 40 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo
Djeca i adolescenti u dobi od 4 do 17 godina, tjelesne težine od 15 kg do manje od 30 kg	Prva doza od 20 mg, nakon koje tjedan dana kasnije slijedi doza od 20 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Nije primjenjivo

Crohnova bolest u djece		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine 40 kg ili više	Prva doza od 80 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 40 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik Vašeg djeteta može propisati prvu dozu od 160 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 80 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 40 mg svaki drugi tjedan.	Liječnik Vašeg djeteta može povećati doziranje na 40 mg svaki tjedan ili 80 mg svaki drugi tjedan.
Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg	Prva doza od 40 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 20 mg. Ako je potreban brži odgovor na liječenje, liječnik može propisati početnu dozu od 80 mg, nakon koje dva tjedna kasnije slijedi doza od 40 mg. Nakon toga, uobičajena doza je 20 mg svaki drugi tjedan.	Liječnik Vašeg djeteta može povećati učestalost doziranja na 20 mg svaki tjedan.

Uveitis u djece		
Dob ili tjelesna težina	**Koliko i koliko često primijeniti?**	**Napomene**
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine manje od 30 kg	20 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će možda propisati početnu dozu od 40 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 20 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.
Djeca i adolescenti u dobi od 2 i više godina, tjelesne težine 30 kg ili više	40 mg svaki drugi tjedan	Liječnik će možda propisati početnu dozu od 80 mg, koja će se primijeniti tjedan dana prije početka primjene uobičajene doze od 40 mg svaki drugi tjedan. Preporučuje se primjenjivati lijek Yuflyma u kombinaciji s metotreksatom.

Način i put primjene

Yuflyma se primjenjuje injekcijom pod kožu (supkutana injekcija).

Detaljne upute o tome kako ubrizgati lijek Yuflyma nalaze se u dijelu 7 „Upute za upotrebu”.

Ako primijenite više lijeka Yuflyma nego što ste trebali

Ako slučajno ubrizgate lijek Yuflyma češće nego što je preporučio liječnik ili ljekarnik, nazovite liječnika ili ljekarnika i obavijestite ih da je Vaše dijete uzelo veću količinu lijeka. Vanjsko pakiranje lijeka uvijek ponesite sa sobom, čak i ako je prazno.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Yuflyma

Ako zaboravite djetetu dati injekciju, sljedeću dozu lijeka Yuflyma morate ubrizgati čim se sjetite. Zatim sljedeću dozu ubrizgajte djetetu onda kada je to prvotno bilo predviđeno, kao da niste zaboravili dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Yuflyma

Odluku o prekidu primjene lijeka Yuflyma potrebno je raspraviti s liječnikom. Simptomi Vašeg djeteta mogu se vratiti ako prestane primjenjivati lijek Yuflyma.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se 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 barem još 4 mjeseca nakon ubrizgavanja zadnje doze lijeka Yuflyma.

Primijetite li išta od dolje navedenog, odmah obavijestite svog liječnika

- težak osip, koprivnjaču ili druge znakove alergijske reakcije

- otečeno lice, šake, stopala
- otežano disanje, gutanje
- nedostatak zraka tijekom fizičke aktivnosti 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
- dvoslika
- slabost u rukama ili nogama
- oteklinu 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 lijeka Yuflyma.

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
- bolovi u trbuhu
- mučnina i povraćanje
- osip
- mišićno-koštana bol

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- ozbiljne infekcije (uključujući trovanje krvi i gripu)
- crijevne infekcije (uključujući gastroenteritis)
- kožne infekcije (uključujući celulitis i herpes zoster)
- infekcije uha
- infekcije usne šupljine (uključujući infekcije zuba i herpes)
- infekcije reproduktivnih organa
- infekcija mokraćnih puteva
- gljivične infekcije
- infekcije zglobova
- benigni tumori
- rak kože
- alergijske reakcije (uključujući sezonsku alergiju)
- dehidracija
- promjene raspoloženja (uključujući depresiju)
- tjeskoba
- poteškoće sa spavanjem
- poremećaji osjeta kao što su trnci, bockanje ili utrnulost
- migrena
- kompresija korijena živca (uključujući bol u donjem dijelu leđa i nozi)
- smetnje vida
- upala oka

- upala očnog kapka i oticanje oka
- vrtoglavica (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- osjećaj brzog kucanja srca
- visok krvni tlak
- navale crvenila
- hematom (nakupljanje krvi izvan krvnih žila)
- kašalj
- astma
- nedostatak zraka
- krvarenje u probavnom sustavu
- dispepsija (probavne smetnje, nadutost, žgaravica)
- bolest vraćanja kiselog sadržaja iz želuca
- sicca (suhi) sindrom (uključujući suhoću očiju i suhoću usta)
- svrbež
- osip praćen svrbežom
- stvaranje modrica
- upala kože (primjerice ekcem)
- lomljenje noktiju na rukama i nogama
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- nova pojava ili pogoršanje psorijaze
- grčevi mišića
- krv u mokraći
- problemi s bubrezima
- bol u prsištu
- edem (oticanje)
- vrućica
- smanjen broj krvnih pločica, što povećava rizik od krvarenja i stvaranja modrica
- poremećaj cijeljenja

Manje često (mogu se javiti u manje od 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
- rak koji zahvaća limfni sustav
- melanom
- imunološki poremećaji koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (najčešće se očituje kao sarkoidoza)
- vaskulitis (upala krvnih žila)
- tremor (nevoljno drhtanje)
- neuropatija (poremećaj živaca)
- 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 i stvaranje ugruška u veni, 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
- edem lica (oticanje lica)
- upala žučnog mjehura, žučni kamenci
- masna jetra
- 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 manje 1 od 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 koji može uzrokovati slabost mišića, abnormalne osjete, trnce u rukama i gornjem dijelu tijela)
- zastoj rada srca
- plućna fibroza (ožiljci na plućima)
- perforacija crijeva (proboj 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)
- edem lica (oticanje lica) povezan 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 herpesvirusom 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 mišićnom slabošću)
- porast tjelesne težine (za većinu bolesnika porast težine bio je malen)

Neke nuspojave zabilježene uz lijek Yuflyma mogu biti bez simptoma te se mogu otkriti samo krvnim pretragama. One uključuju:

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 jetrenih enzima

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- visoka razina bijelih krvnih stanica
- niska razina krvnih pločica 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 manje od 1 na 100 osoba):

- povišena razina bilirubina (vidljivo u nalazima krvne pretrage kojom se provjerava rad jetre)

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 od 1000 osoba):

- niska razina bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i krvnih pločica

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod svog djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Yuflyma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Alternativne mjere čuvanja:

Ako je potrebno (primjerice, ako putujete), pojedinačna napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) najviše do 31 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 31 dan 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 liječnika ili ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Yuflyma sadrži

Djelatna tvar je adalimumab.
Drugi sastojci su acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, glicin, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Kako napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma izgleda i sadržaj pakiranja

Yuflyma 20 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki dolazi kao sterilna otopina s 20 mg adalimumaba otopljenog u 0,2 ml otopine.

Napunjena štrcaljka lijeka Yuflyma je staklena štrcaljka koja sadrži otopinu adalimumaba.
Pakiranje s 1 napunjenom štrcaljkom sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom (1 zamjenski).
Pakiranje s 2 napunjene štrcaljke sadrži 2 jastučića natopljena alkoholom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Mađarska

Proizvođač

Millmount Healthcare Ltd.
Block 7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath K32 YD60
Irska

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13
89231 Neu-Ulm
Njemačka

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Francuska

Midas Pharma GmbH
Rheinstr. 49
55218 Ingelheim
Njemačka

KYMOS S.L.
Ronda Can Fatjó, 7B.
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel.: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Norge
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tlf: +36 1 231 0493

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542

Hrvatska
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Tel: +39 0247927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

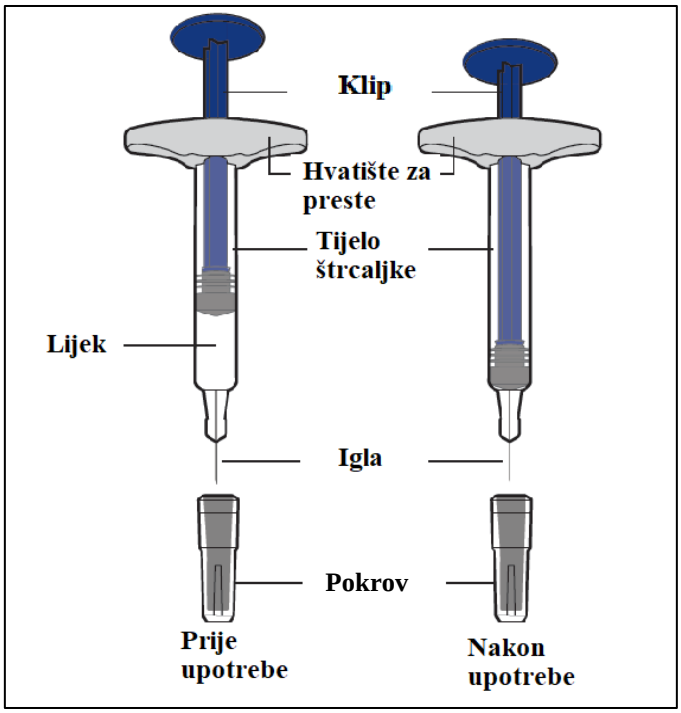
Ostali izvori informacija

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

7. Upute za upotrebu

- U sljedećim uputama objašnjeno je kako djetetu potkožno (supkutano) ubrizgati lijek Yuflyma pomoću napunjene štrcaljke. Prvo pažljivo pročitajte cijele upute i zatim ih slijedite korak po korak.
- U tehniku ubrizgavanja uputit će Vas liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- **Ne pokušavajte** djetetu dati injekciju dok niste sigurni da razumijete kako je pripremiti i ubrizgati.
- Nakon primjerene obuke, injekciju si dijete može dati samo ili mu je može dati druga osoba, primjerice član obitelji ili prijatelj.
- Jednu napunjenu štrcaljku koristite samo za jednu injekciju.

Yuflyma napunjena štrcaljka



Slika A

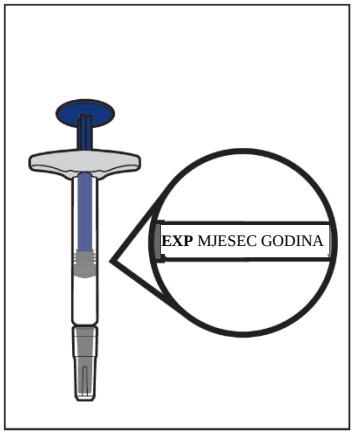
Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je:
- napuknuta ili oštećena.
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.

Nemojte skinuti pokrov igle sve do neposredno prije injiciranja. Čuvajte lijek Yuflyma izvan pogleda i dohvata djece.

1. Pripremite pribor za injekciju

a. Pripremite čistu, ravnu površinu, poput stola ili radne ploče, koja se nalazi u dobro osvijetljenom području.
b. Izvadite 1 napunjenu štrcaljku iz kutije koju držite u hladnjaku.
• Napunjenu štrcaljku izvadite iz kutije držeći je za dio koji se zove tijelo štrcaljke. **Nemojte** dodirivati klip i pokrov.
c. Provjerite imate li sljedeći pribor pripremljen:
- napunjenu štrcaljku
- jastučić natopljen alkoholom

Nije uključeno u pakiranje:
- pamučna vata ili gaza
- flaster
- spremnik za odlaganje oštrih predmeta

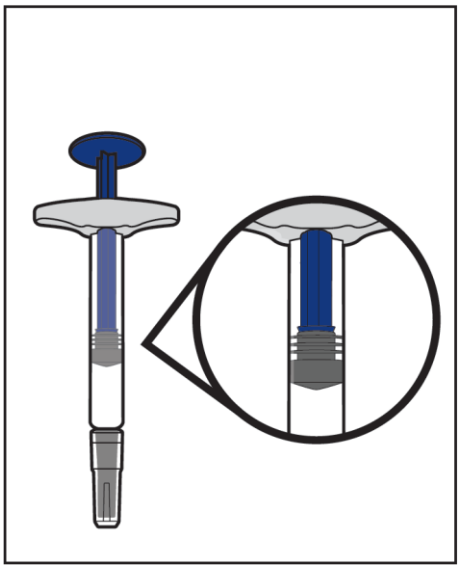


Slika B

2. Pregledajte napunjenu štrcaljku

a. Uvjerite se da ste uzeli odgovarajući lijek (Yuflyma) i dozu.
b. Pregledajte napunjenu štrcaljku kako biste bili sigurni da nije napuknuta ili oštećena.
c. Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici napunjene štrcaljke.

Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je:
- napuknuta ili oštećena
- istekao rok valjanosti
- pala na tvrdu površinu.



Slika C

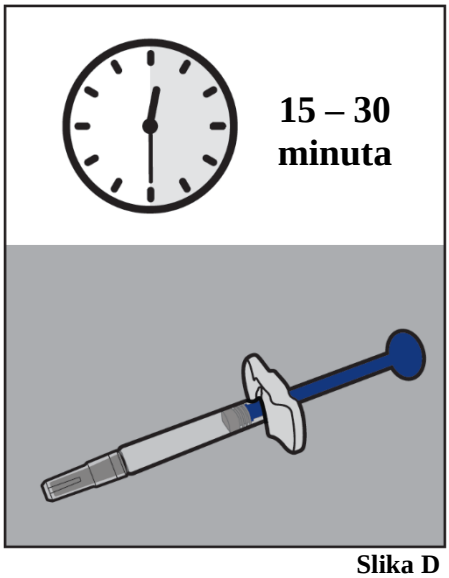
3. Pregledajte lijek

a. Pregledajte lijek i potvrdite da je tekućina bistra, bezbojna do svijetlosmeđa i bez vidljivih čestica.

- **Nemojte** upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je tekućina promijenila boju (žuta ili tamnosmeđa), mutna je ili sadrži čestice.

- Možda ćete uočiti mjehuriće zraka u tekućini. To je normalno.

- Normalno je da se na vrhu igle pojavi kap tekućine

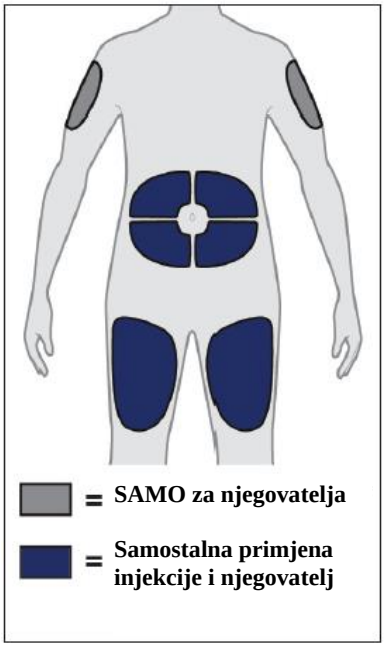


Slika D

4. Pričekajte 15 do 30 minuta

a. Ostavite napunjenu štrcaljku da se zagrije na sobnoj temperaturi tijekom 15 do 30 minuta.

- **Nemojte** zagrijavati napunjenu štrcaljku nikakvim izvorima topline, primjerice u topoj vodi ili mikrovalnoj pećnici.



Slika E

5. Odaberite odgovarajuće mjesto za ubrizgavanje

a. Lijek možete ubrizgati u:
- prednji dio bedara
- trbuh (abdomen), osim područja 5 cm oko pupka.
- vanjski dio nadlaktice (SAMO ako ste njegovatelj).

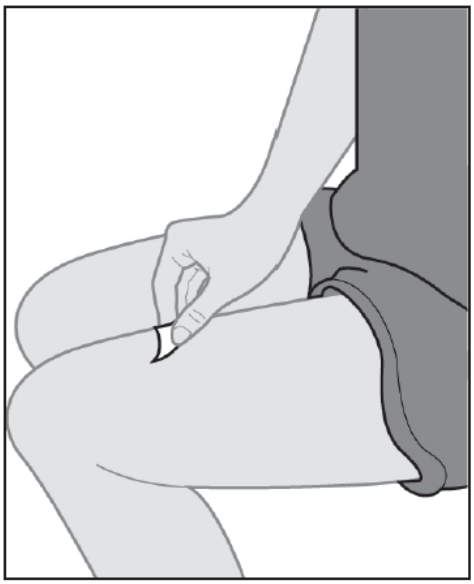
• **Nemojte** ubrizgavati unutar područja 5 cm oko pupka niti u područja crvene, tvrde, osjetljive, oštećene kože, područje modrice ili ožiljka.
• Ako vaše dijete imate psorijazu, **nemojte** ubrizgavati izravno u mjesta na kojima je koža izdignuta, zadebljala, crvena, ljuskava ili na kojoj su prisutne psorijatične promjene.
• **Nemojte** ubrizgavati kroz odjeću.

b. Pri svakoj novoj primjeni injekcije promijenite mjesto primjene. Svaku sljedeću injekciju treba primijeniti najmanje 3 cm od mjesta primjene prethodne injekcije.

Slika F

6. Operite ruke

a. Operite ruke sapunom i vodom i temeljito ih posušite.

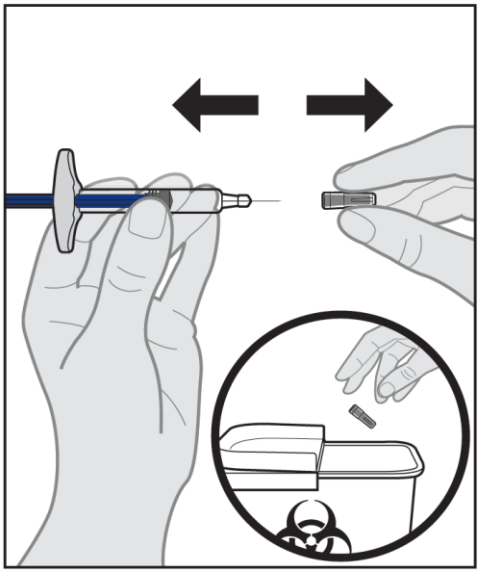


Slika G

7. Očistite mjesto primjene injekcije

a. Mjesto na kojem ćete ubrizgati injekciju kružnim pokretima prebrišite jastučićem natopljenim alkoholom.
b. Pustite da se koža osuši prije primjene injekcije.

• **Nemojte** puhati niti ponovno dirati očišćeno mjesto prije primjene injekcije.

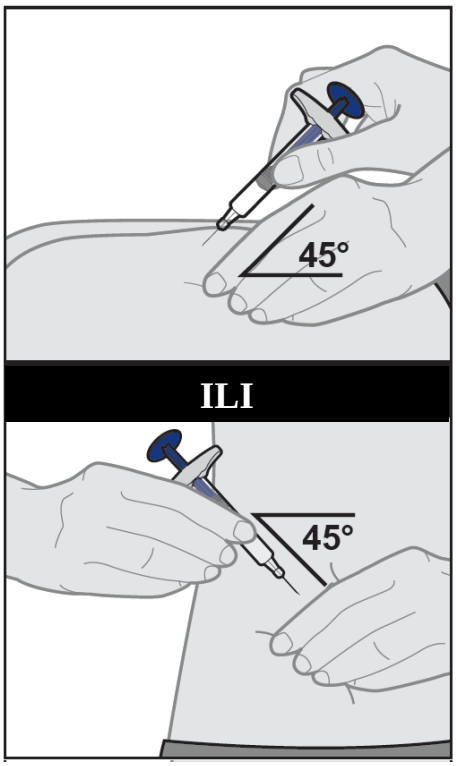


Slika H

8. Uklonite pokrov igle

a. Skinite pokrov igle držeći napunjenu štrcaljku u jednoj ruci (držeći je za tijelo štrcaljke). Drugom rukom nježno povucite i skinite pokrov igle.

- **Nemojte** povlačiti klip ni u jednom trenutku
- **Ne skidajte** pokrov igle dok ne budete spremni za ubrizgavanje.
- **Nemojte** dodirivati iglu. Ako to učinite, možete se njome ozlijediti.
- **Nemojte** vraćati pokrov igle na napunjenu štrcaljku. Pokrov igle odmah odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.

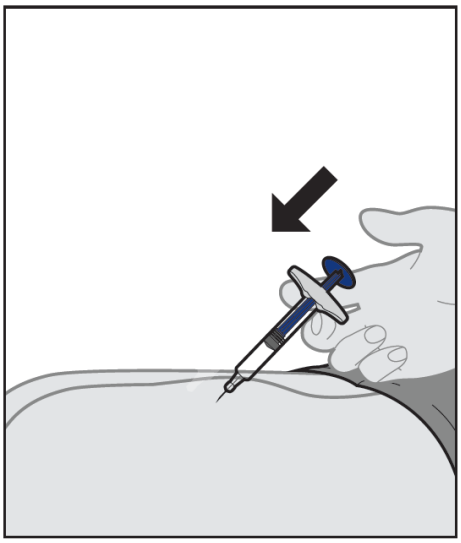


Slika I

9. Napunjenu štrcaljku ubodite u predviđeno mjesto ubrizgavanja

a. Jednom rukom nježno uhvatite nabor kože na mjestu ubrizgavanja.

b. Držeći napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke, brzim, kratkim pokretom ubodite iglu u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.

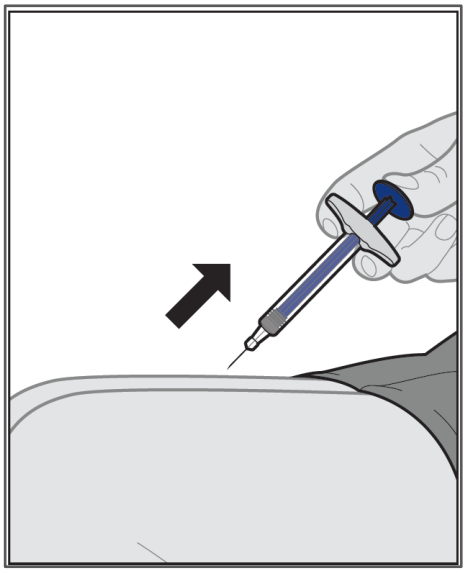


Slika J

10. Primijenite injekciju

a. Nakon što ubodete iglu, pustite nabor kože.
b. Polako pritisnite klip do kraja, dok ne ubrizgate svu tekućinu i štrcaljka ostane prazna.

• **Nemojte** mijenjati položaj napunjene štrcaljke nakon što započnete ubrizgavanje.

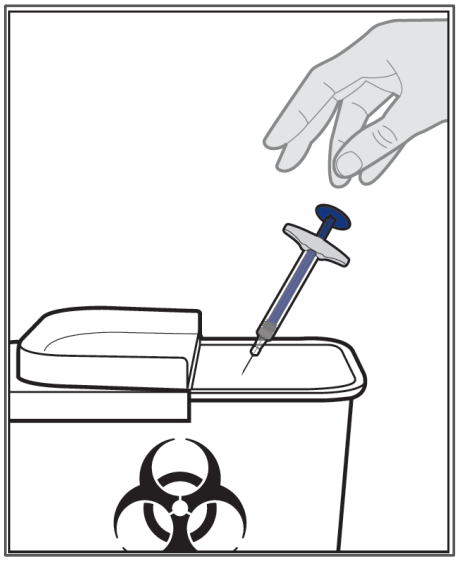


Slika K

11. Izvucite štrcaljku iz mjesta ubrizgavanja i pobrinite se za ubodno mjesto

a. Nakon što ispraznite štrcaljku, izvucite je iz kože pod istim kutom pod kojim ste je uboli.
b. Mjesto ubrizgavanja pritisnite pamučnom vatom ili gazom, bez trljanja, te po potrebi stavite flaster. Može doći do oskudnog krvarenja.

- **Nemojte** ponovo upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- **Nemojte** dodirivati iglu niti na nju vraćati pokrov.
- **Nemojte** trljati mjesto ubrizgavanja.



Slika L

12. Odložite štrcaljku u otpad

- **Nemojte** vraćati pokrov igle na štrcaljku.

a. Iskorištenu štrcaljku bacite u poseban spremnik za odlaganje oštrih predmeta, kako Vas je uputio Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
b. Jastučić natopljen alkoholom i pakiranje mogu se baciti u kućni otpad.
- Uvijek držite napunjenu štrcaljku i posebni spremnik za odlaganje oštrih predmeta izvan pogleda i dohvata djece.