

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка единична доза в предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Всяка единична доза в предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално анти тяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Kromeуа в комбинация с метотрексат е показан за:

- лечение на умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, когато отговорът към модифициращите болестта антиревматоидни лекарства, включително метотрексат е недостатъчен.
- лечение на тежка, активна и напреднала форма на ревматоиден артрит при възрастни, предшестващо нелекувани с метотрексат.

Kromeуа може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо.

Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на ставното увреждане, определена с рентгеново изследване, и подобрява физическата активност, когато се прилага в комбинация с метотрексат.

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Кгомеуа в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към едно или повече от модифициращите болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs) е бил недостатъчен. Кгомеуа може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Адалимумаб не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

Кгомеуа е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия (вж. точка 5.1).

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Кгомеуа е показан за лечение на възрастни с тежка активна форма на анкилозиращ спондилит, когато отговорът към стандартната терапия е недостатъчен.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Кгомеуа е показан за лечение на възрастни с тежък аксиален спондилоартрит, без рентгенографски данни за АС, но с обективни признаци на възпаление като повишен CRP и/или ЯМР находки, които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Псориатичен артрит

Кгомеуа е показан за лечение на активна и напреднала форма на псориатичен артрит при възрастни, когато отговорът към предходната, модифицираща болестта антиревматоидна лекарствена терапия, е бил недостатъчен. Доказано е, че адалимумаб намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане, определена с рентгеново изследване при пациенти с полиартикуларен симетричен подтип на заболяването (вж. точка 5.1) и подобрява физическите функции.

Псориазис

Кгомеуа е показан за лечение на умерен до тежък хроничен плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Кгомеуа е показан за лечение на тежък хроничен плакатен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които са се повлияли недостатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Болест на Crohn

Кгомеуа е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при възрастни пациенти, при които липсва терапевтичен отговор, независимо от цялостно и в

достатъчна степен проведения курс на лечение с кортикостероид и/или имуносупресор или при такива, които имат непоносимост или медицински противопоказания за подобен вид терапия.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Кромеуа е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Улцерозен колит

Кромеуа е показан за лечение на умерен до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти, които имат недостатъчен отговор на стандартната терапия, включваща кортикостероиди и 6-меркаптопурин (6-МП) или азатиоприн (АЗА), или имат непоносимост, или медицински противопоказания за подобна терапия.

Увеит

Кромеуа е показан за лечение на неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит при възрастни пациенти, които са имали неадекватен отговор към кортикостероиди, при пациенти, при които е необходимо да се избягват кортикостероиди, или при които лечението с кортикостероиди е неподходящо.

Увеит при педиатрични пациенти

Кромеуа е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Кромеуа трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които Кромеуа е показан. Препоръчително е офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Кромеуа (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Кромеуа, трябва да се дава напомняща карта на пациента.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си инжектират сами Кромеуа, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с Кромеуа е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Кромеуа при възрастни пациенти с ревматоиден артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране. По време на лечението с Кромеуа трябва да се продължи прилагането на метотрексат.

По време на лечението с Кромеуа може да продължи прилагането на глюкокортикоиди, салицилати, нестероидни противовъзпалителни средства или аналгетици. По отношение на комбинацията с други модифициращи болестта антиревматоидни лекарства освен метотрексат, вижте точки 4.4. и 5.1.

При монотерапия, някои пациенти, при които отговорът към терапията с Kromeуа 40 mg през седмица е понижен, могат да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg адалимумаб всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Прекъсване на лечението

Може да е необходимо прекъсване на лечението, например преди хирургична интервенция или при възникване на сериозна инфекция.

Наличните данни предполагат, че повторното прилагане на адалимумаб след 70-дневно или по-продължително прекъсване води до същата степен на клиничен отговор и подобен профил на безопасност, както преди прекъсване на лечението.

Анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит

Препоръчителната доза Kromeуа за пациенти с анкилозиращ спондилит, аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС и псориатичен артрит е 40 mg адалимумаб, прилагана през седмица като единична доза чрез подкожно инжектиране.

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде преоценено.

Псориазис

Препоръчителната доза Kromeуа при възрастни пациенти е начална доза 80 mg, приложена подкожно, последвана от 40 mg подкожно през седмица, една седмица след началната доза.

Продължителната терапия след 16 седмици трябва внимателно да бъде преоценена при пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период.

След 16 седмици пациентите с недостатъчен отговор към Kromeуа 40 mg през седмица може да имат положителен ефект от увеличаване на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица. Ползите и рисковете от продължителната терапия с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица трябва да бъдат внимателно преоценени при пациенти с недостатъчен отговор след увеличаване на дозата (вж. точка 5.1). Ако бъде постигнат задоволителен отговор с 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица, впоследствие дозата може да бъде намалена до 40 mg през седмица.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Kromeуа при възрастни пациенти с умерена до тежка форма на болестта на Crohn е 80 mg в седмица 0, последвани от 40 mg в седмица 2. В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор може да се приложи схемата 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в рамките на един ден

или като две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни), 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в рамките на един ден), със съзнанието, че рискът от нежелани събития е по-висок при прилагане на по-висока индукционна доза.

След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране. Алтернативно, ако пациентът е прекратил терапията с Kromeуа, но възникнат признаци и симптоми на заболяването, лечението с Kromeуа може да бъде подновено. Налице е твърде ограничен опит относно подновяването на терапията след повече от 8 седмици от последното приложение.

По време на поддържащата терапия дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията с Kromeуа 40 mg през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg Kromeуа всяка седмица или 80 mg през седмица.

Някои пациенти, при които липсва отговор до седмица 4, може да имат полза от продължителна поддържаща терапия до седмица 12. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Улцерозен колит

Препоръчителната индукционна схема на прилагане на Kromeуа при възрастни пациенти с умерен до тежък улцерозен колит е 160 mg в седмица 0 (приложени като четири инжекции по 40 mg в един ден или като две инжекции по 40 mg на ден в рамките на два последователни дни) или 80 mg в седмица 2 (приложени като две инжекции по 40 mg в рамките на един ден). След индукционното лечение, препоръчителната доза е 40 mg, прилагана през седмица чрез подкожно инжектиране.

По време на поддържащата терапия, дозата на кортикостероидите може да се намали постепенно в съответствие с правилата на клиничната практика.

Някои пациенти, при които има понижен отговор към терапията с Kromeуа 40 mg през седмица, може да имат полза от увеличаване на дозата до 40 mg Kromeуа всяка седмица или 80 mg през седмица.

Наличните данни предполагат, че клиничен отговор обикновено се достига в рамките на 2-8 седмици от лечението. Лечението с Kromeуа не трябва да продължава при пациенти, при които няма отговор в този времеви период.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит

Препоръчителната доза Kromeуа при възрастни пациенти с увеит е начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Има ограничен опит относно започване на лечение само с адалимумаб. Лечението с Kromeуа може да започне в комбинация с кортикостероиди и/или с други имуномодулатори от небиологичен произход. Дозите на съпътстващите кортикостероиди могат да бъдат намалявани постепенно в съответствие с клиничната практика две седмици след началото на лечението с Kromeуа.

Препоръчително е ползите и рисковете от продължително дългосрочно лечение да се оценяват на годишна база (вж. точка 5.1).

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалимумаб не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировка.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

Препоръчителната доза Kromeуа при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 1). Kromeуа се прилага през седмица чрез подкожно инжектиране.

Таблица 1. Доза Kromeуа за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
10 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12-седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза Kromeуа при пациенти с артрит, свързан с ентезит от 6-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 2). Kromeуа се прилага през седмица чрез подкожна инжекция.

Таблица 2. Доза Kromeуа при пациенти с артрит, свързан с ентезит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Адалимумаб не е проучван при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст под 6 години.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Kromeуа при пациенти с плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Kromeуа се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Kromeуа при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	Начална доза 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след началната доза.
≥ 30 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза.

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

Ако е показано повторно лечение с Kromeуа, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Kromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Kromeуа при пациенти с болестта на Crohn, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 4). Kromeуа се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4. Доза Kromeуа при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза начало на седмица 4
< 40 kg	• 40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2	20 mg през седмица

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза начало на седмица 4
	В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:

- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

При пациенти, при които няма отговор до седмица 12 продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Кromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Кromeуа при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 5). Кromeуа се прилага чрез подкожна инжекция.

При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с адалимумаб без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 5. Доза Кromeуа при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започва терапия с Кromeуа, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg, една седмица преди началото на терапията. Липсват данни за употребата на натоварваща доза адалимумаб при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на Кromeуа при деца на възраст под 2 години за това показание.

Препоръчва се ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Кгомеуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Педиатричен улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб при деца на възраст 4-17 години все още не са установени. Няма налични данни. Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Псориатичен артрит и аксиален спондилоартрит включително анкилозиращ спондилит

Няма съответно приложение на адалимумаб в педиатричната популация за показанията анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит.

Начин на приложение

Кгомеуа се прилага чрез подкожна инжекция. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Кгомеуа може да се предлага в друг вид опаковка.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Инфекции

Пациентите, приемащи TNF-антагонисти, са по-податливи към сериозни инфекции. Нарушените функции на белите дробове могат да повишат риска от развитие на инфекция. Ето защо, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Кгомеуа. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Кгомеуа не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализирани инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Кгомеуа трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Kromeуа, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Kromeуа трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражнят повишено внимание, когато обмислят прилагане на Kromeуа при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи адалимумаб.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщени са случаи на хоспитализация или на летален изход свързани с инфекциите.

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Съобщени са случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Kromeуа всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в напомнящата карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Kromeуа не трябва да се започва (вж. точка 4.3).

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Kromeуа, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Kromeуа при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с адалимумаб се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Кromeуа възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкулозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции са били наблюдавани при пациенти, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

При пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и прилагането на Кromeуа трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациентите трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Кromeуа. Консултация с лекар, с опит в лечението на хепатит В, се препоръчва при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Кromeуа, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Кromeуа трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражняват повишено внимание при обмисляне прилагането на Кromeуа при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Кromeуа. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Кromeуа, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са редки по време на клиничните проучвания. Несериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на адалимумаб. При възникване на анафилактична реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Кromeуа трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с адалимумаб, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с контролните пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва с летален изход. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Кromeуа (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с адалимумаб е продължено след развитието на злокачествено заболяване. Следователно, трябва да се обмисли с повишено внимание лечението с Кromeуа при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с Кromeуа. Съобщени са също меланом и Merkel-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF-антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания,

локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при прилагане на който и да е TNF-антагонист при пациенти с ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са съобщени с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кръвене, бледност), докато са на лечение с Кromeуа. Преустановяването на лечението с Кromeуа трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са били лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антияло отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с адалимумаб.

Пациентите на адалимумаб могат да бъдат едновременно подложени на всякакъв друг вид ваксинации, освен тези с живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойната сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойната сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти, получаващи адалимумаб. Кromeуа трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Кromeуа е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Кromeуа трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Кromeуа може да доведе до образуване на автоимунни антитела. Не е известно влиянието на продължителното лечение с адалимумаб върху развитието на автоимунни

заболявания. Ако след лечение с Кromeуа, пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром и покаже положителен резултат за антитела срещу двойно-верижната ДНК, не трябва да бъде прилагано по-нататъшно лечение с Кromeуа (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното прилагане на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARDs (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Кromeуа, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или причинява стриктури.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с летален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориатичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб е даван едновременно с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането като монотерапия. Прилагането на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на Кromeуа и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на Кromeуа и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Кromeуа.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1 500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Crohn (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборт, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са съобщени случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

В едно проучване на токсичност за развитието, проведено при маймуни, няма показания за токсичност за майката, ембриотоксичност или тератогенност. Няма налични предклинични данни за постнаталната токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако е изрично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета могат да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Кърмене

Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Когато се приема перорално имуноглобулин G, протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност.

Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/кърмачета. Следователно Kromeуа може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kromeуа може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Kromeуа (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничните проучвания при пациенти, страдащи от гноен хидраденит в този раздел, са включени само по причини, свързани с общественото здраве. Все пак, моля обърнете внимание, че Kromeуа не е нито предназначен, нито разрешен за лечение на гноен хидраденит.

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, болест на Crohn, улцерозен колит, псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи адалимумаб и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Съобщени са сериозни нежелани реакции за адалимумаб. TNF-антагонистите, като адалимумаб засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак.

Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Съобщени са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системо-органи класове и честота в таблица 6 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системо-органи класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6
Нежелани лекарствени реакции

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>Mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции,

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*	Чести	Рак на кожата, с изключение на меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепато-спленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ Merkel-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия),

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		тревожност, безсъние
Нарушения на нервната система*	Много често	Главоболие
	Често	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечесто	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Често	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечесто	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Често	Вертиго
	Нечесто	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Често	Тахикардия
	Нечесто	Миокарден инфаркт ¹⁾ аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Често	Хипертония, зачервяване, хематом
	Редки	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Често	Астма, диспнея, кашлица
	Нечесто	Белодробен емболизъм ¹⁾ интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		белодробна болест, пневмонит, плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алопеция ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ ,

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ , лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

* допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

**включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с адалимумаб ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни честотата на инфекциите е била 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 0,03 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

При контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са съобщени сериозни инфекции (включително инфекции с летален изход, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и истерия). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини, по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без

рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб, пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медиана на продължителността приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит има съобщения за редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични изпитвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е

наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ при клиничното изпитване Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на две съобразени с телесното тегло схеми на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с плакетен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) настъпва при 1,8% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ в клиничното изпитване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с адалимумаб (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4), при пациенти с гноен хидраденит, с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ се наблюдава при 0,3% от пациентите, лекувани с адалимумаб и при 0,6% от контролните пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват пост-маркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания на пациенти с болестта на Crohn е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания и нежелани реакции, свързани със сериозна инфекция, при комбинацията на адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин, в сравнение със самостоятелно прилагане на адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози от 10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB04

Кгомеуа е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC₅₀ от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит след лечение с адалимумаб. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценяван при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне едно модифициращо болестта антиревматоидно лекарство и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10

до 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне едно модифициращо болестта антиревматоидно лекарство. Прилагани са дози от 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи болестта антиревматоидни лекарства.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА е оценявало 799 нелекувани с метотрексат, възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефективността на комбинацията адалимумаб 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с адалимумаб 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, на 497 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първична крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторична крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на 40 mg през седмица са обобщени в таблица 7.

Таблица 7
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо/ MTX ^b n=60	Адалимуаб ^b / MTX ^b n=63	Плацебо n=110	Адалимуаб ^b n=113	Плацебо/ MTX ^b n=200	Адалимуаб ^b / MTX ^b n=207
ACR 20 6 месеца 12 месеца	13,3% неприл.	65,1% неприл.	19,1% неприл.	46,0% неприл.	29,5% 24,0%	63,3% 58,9%
ACR 50 6 месеца 12 месеца	6,7% неприл.	52,4% неприл.	8,2% неприл.	22,1% неприл.	9,5% 9,5%	39,1% 41,5%
ACR 70 6 месеца 12 месеца	3,3% неприл.	23,8% неприл.	1,8% неприл.	12,4% неприл.	2,5% 4,5%	20,8% 23,2%

^a Проучване I на РА в 24 седмици, проучване II на РА в 26 седмици и проучване III на РА в 24 и 52 седмици

^b 40 mg адалимумаб прилагани през седмица

^b MTX = метотрексат

^{**} $p < 0,01$, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на напрегнатите и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAO) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били подобрили в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до 52 седмица.

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, които са били рандомизирани на адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия ($p < 0,001$).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти са достигали статистически значими 20 и 50 отговори по ACR, в сравнение с плацебо, още през първите една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са били запазени в седмица 104 (вж. таблица 8).

Таблица 8
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Адалимумаб n=274	Адалимумаб/ MTX n=268	р-стойност ^а	р-стойност ^б	р-стойност ^в
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60%) са имали отговор 70 по ACR.

В седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$).

От 342 участници, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 участници са завършили 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 участници (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месец, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 9).

В откритото продължение на проучване III на РА, намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб

през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 9
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX ^a	Адалимумаб/ MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX- адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал ^б)	р-стойност
Общ скор по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^в
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^г	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a метотрексат

^б 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб.

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (вж. таблица 10).

Таблица 10
Средни рентгенологични промени в седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб /MTX n=268 (95% доверителен интервал)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ скор по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp $\leq 0,5$) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето участници, при които е постигнато подобрене във физическата активност и са продължили лечението, подобренето се е задържало до седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до седмица 156 (36 месеца), като подобренето се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобренето в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36, са показали по-голямо подобрене ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат *спрямо* монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, което се е задържало до седмица 104. От 250-те участници, завършили откритото продължение на проучването, подобренятия във физическата активност са се задържали и през 10-те години от лечението.

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания, при деца с активен полиартикуларен или полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, които са имали различни видове ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА I и II) (най-често ревматоиден фактор отрицателен или положителен полиартрит и разширен олигоартрит).

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, проучване с паралелни групи при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с МТХ (метотрексат) или нелекувани с МТХ. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с МТХ или са били изтеглени от лечение с МТХ най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са

приемали 24 mg/m² до максимум 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 11.

Таблица 11
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

Възрастова група	Изходен брой пациенти n (%)	Минимална, медианна и максимална доза
4 до 7 години	31 (18,1)	10, 20 и 25 mg
8 до 12 години	71 (41,5)	20, 25 и 40 mg
13 до 17 години	69 (40,4)	25, 40 и 40 mg

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m² до максимум 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 12
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Група	MTX		Без MTX	
Фаза				
OL-LI 16 седмици				
Пед. отговор 30 по ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
Двойносляпа 32 седмици	Адалимумаб/MTX (N = 38)	Плацебо/MTX (N = 37)	Адалимумаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Изостряне на заболяването в края на 32 седмица ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^b	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^b
Медиана на времето до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

^a Пед. отговори 30/50/70 по ACR в седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Сред повлияните в седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали адалимумаб през целия период на проучването. Общо 19 участници, от които 11 в изходната възрастова група от 4 до 12 години и 8 в изходната възрастова група от 13 до 17 години, са били лекувани 6 или повече години.

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и MTX, в сравнение със самостоятелното

прилагане на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, Kromeуа се препоръчва в комбинация с МТХ и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на МТХ не е подходящо (вж. точка 4.2).

пЮИА-II

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2- <4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили адалимумаб като единична доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) до максимум 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето участници, по време на проучването са използвали МТХ, като по-рядко се съобщава за едновременно употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговора на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на участниците с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24-тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24-тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали адалимумаб през целия период. Като цяло, 20 участници са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобреното в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до седмица 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобрене във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Аксиален спондилоартрит

Анкилозиращ спондилит (АС)

Ефектът на адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, е бил оценен при 393 пациенти в две рандомизирани 24-седмични, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен анкилозиращ спондилит (средният изходен скор за активността на заболяването [Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath - BASDAI] е била 6,3 при всички групи), които са имали недостатъчен отговор към стандартната терапия. Седемдесет и девет пациенти (20,1%) са били лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства и 37 пациенти (9,4%) – с глюкокортикостероиди. Слепият период е бил последван от открит период, по времето на който пациентите са получавали адалимумаб 40 mg, прилаган през седмица, подкожно, в продължение на до 28 допълнителни седмици. Участниците (n=215, 54,7%), които не са постигнали оценка при анкилозиращ спондилит ASAS20 на 12-та, 16-та, или 20-та седмица, са получавали, по-рано открито адалимумаб 40 mg,

през седмица, подкожно, и са разглеждани впоследствие като неотговорили на лечението при статистическите анализи на двойнослепия период.

При по-голямото проучване I на АС при 315 пациенти, резултатите са показали статистически значимо подобрение на признаците и симптомите на анкилозиращия спондилит при пациентите, лекувани с адалимумаб, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. Значим отговор е отбелязан първо на седмица 2 и е поддържан през всичките 24 седмици (таблица 13).

Таблица 13
Отговор на лечението при плацебо-контролирано проучване на АС – Проучване I
Намаляване на признаците и симптомите

Отговор	Плацебо N=107	Адалимумаб N=208
ASAS ^a 20		
Седмица 2	16%	42%***
Седмица 12	21%	58%***
Седмица 24	19%	51%***
ASAS 50		
Седмица 2	3%	16%***
Седмица 12	10%	38%***
Седмица 24	11%	35%***
ASAS 70		
Седмица 2	0%	7%**
Седмица 12	5%	23%***
Седмица 24	8%	24%***
BASDAI ^b 50		
Седмица 2	4%	20%***
Седмица 12	16%	45%***
Седмица 24	15%	42%***

***, ** Статистически значими при $p < 0,001$, $< 0,01$ за всички сравнения между адалимумаб и плацебо в седмици 2, 12 и 24.

^a Оценки при анкилозиращ спондилит ASAS

^b Индекс за активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Бат

Пациентите, лекувани с адалимумаб, са имали статистически значимо подобрение в седмица 12, което е поддържано до седмица 24, както според SF36, така и според Въпросника за качеството на живот на пациенти с анкилозиращ спондилит – [Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire, ASQoL].

Сходни тенденции (не всички статистически значими) са били наблюдавани и при по-малкото рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване II на АС при 82 възрастни пациенти с активен анкилозиращ спондилит.

Аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС (nr-axSpA). Проучването nr-axSpA I оценява пациенти с активен nr-axSpA. Проучването nr-axSpA II е проучване с прекъсване на лечението на пациенти с активен nr-axSpA, които са постигнали ремисия по време на лечение с адалимумаб в открито проучване.

Проучване nr-axSpA I

При проучването nr-axSpA I адалимумаб 40 mg през седмица е била оценена при 185 пациенти в едно рандомизирано, 12-седмично двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозираш спондилит по Bath (BASDAI)] е 6,4 за пациенти, лекувани с адалимумаб и 6,5 за тези на плацебо), които са имали неадекватно повлияване или непоносимост към > 1 нестероидни противовъзпалителни средства или с противопоказание за НСПВС.

На изходно ниво, тридесет и три (18%) пациенти са лекувани съпътстващо с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства и 146 (79%) пациенти с НСПВС. Двойнослепият период е последван от отворен период, по време на който пациентите получават подкожно адалимумаб 40 mg през седмица, допълнително до 144 седмици. Резултатите в седмица 12 показват статистически значимо подобрене на признаците и симптомите на активен nr-axSpA, при пациенти, лекувани с адалимумаб, в сравнение с плацебо (Таблица 14).

Таблица 14
Резултати за ефикасност при плацебо-контролирано проучване nr-axSpA I

Двойносляпо проучване Отговор в седмица 12	Плацебо N=94	Адалимумаб N=91
ASAS ^a 40	15%	36%***
ASAS 20	31%	52%**
ASAS 5/6	6%	31%***
ASAS частична ремисия	5%	16%*
BASDAI ^b 50	15%	35%**
ASDAS ^{b,г,д}	-0,3	-1,0***
ASDAS (неактивно заболяване)	4%	24%***
hs-CRP ^{г,е,ж}	-0,3	-4,7***
SPARCC ^з MRI (сакроилиачни стави) ^и	-0,6	-3,2**
SPARCC MRI гръбнак ^й	-0,2	-1,8**

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^b Bath индекс на активност на заболяването анкилозираш спондилит

^в Скор за активност на заболяването анкилозираш спондилит

^г Средна промяна от изходното ниво

^д n=91 плацебо и n=87 адалимумаб

^е C-реактивен протеин с висока чувствителност (mg/l)

^ж n=73 плацебо и n=70 адалимумаб

^з Сдружение за изследване на анкилозираш спондилоартрит в Канада

^и n=84 плацебо и адалимумаб

^й n=82 плацебо и n=85 адалимумаб

***, **, * Статистически значимо съответно, при $p < 0,001$, $< 0,01$ и $< 0,05$, за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

В открито разширение, подобренето на признаците и симптомите е поддържано с терапия с адалимумаб до седмица 156.

Намаляване на възпалението

Значително подобрене на признаците на възпаление, измерено с hs-CRP и MRI на сакроилиачните стави и гръбначния стълб, е било поддържано при пациенти, лекувани с адалимумаб до седмица 156 и седмица 104, съответно.

Качество на живот и физическа активност

Свързаното със здравето качество на живот и физическа активност са оценени с помощта на HAQ-S и SF-36 въпросници. От изходно ниво до 12-та седмица адалимумаб е показал статистически значимо по-голямо подобрене в крайният резултат на HAQ-S, и при SF-36

результат на физическата компонента (PCS), в сравнение с плацебо. Подобряване на качеството на живот и физическата активност е било поддържано по време на открито продължение до седмица 156.

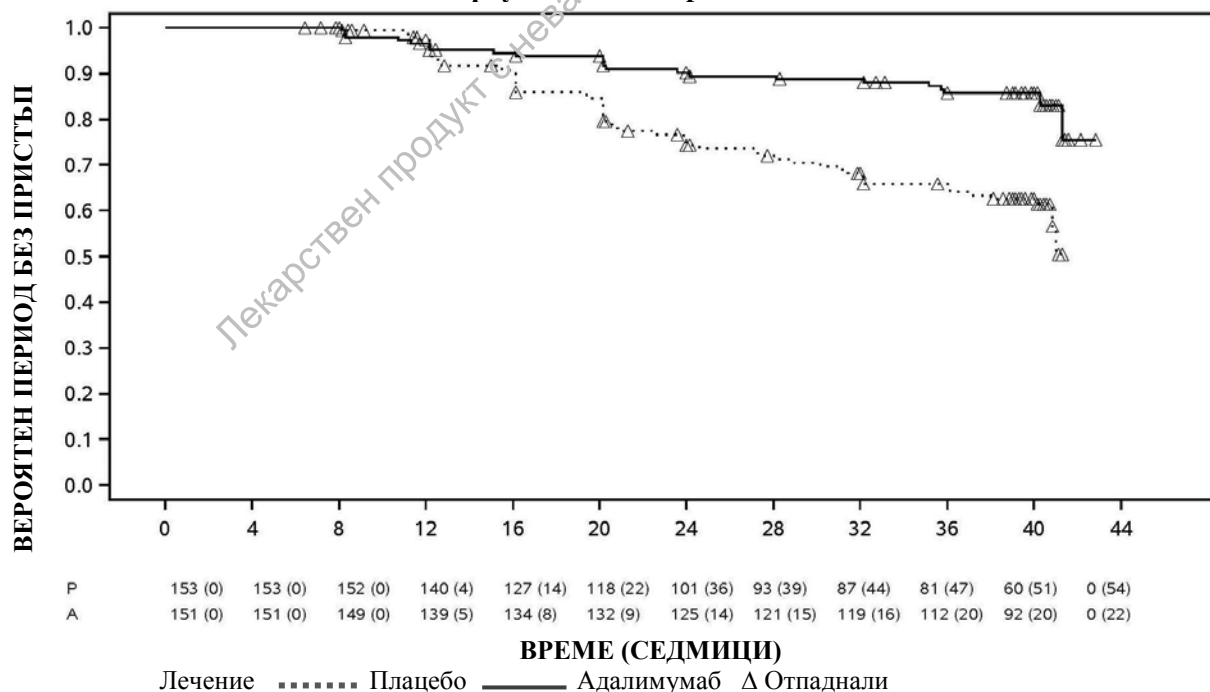
Проучване nr-axSpA II

673 пациенти с активен nr-axSpA (средна изходна стойност на показателя за активност на заболяването [Индекс на активност на заболяването анкилозиращ спондилит по Bath (BASDAI) е 70] с неадекватен отговор към ≥ 2 НСПВС или непоносимост или противопоказания за НСПВС са включени в открития период на проучването nr-axSpA II, през което време получават адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 28 седмици.

За тези пациенти има обективни доказателства за възпаление на сакроилиачните стави или гръбначния стълб, доказани с ЯМР или повишени нива на hs-CRP. Пациентите, които постигат устойчива ремисия в продължение на минимум 12 седмици (N=305) (ASDAS < 1,3 на седмици 16, 20, 24 и 28) през открития период, в последствие са рандомизирани да получават или продължение на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица (N=152), или плацебо (N=153) за допълнителен период от 40 седмици в условията на двойнослеп плацебо-контролиран период (обща продължителност на проучването 68 седмици). На участниците с пристъп на болестта по време на двойнослепия период е разрешено спасително лечение с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на минимум 12 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност е дялът на пациенти без пристъп на болестта до седмица 68 от проучването. Пристъп по определение е оценка по ASDAS ≥ 2.1 при две последователни посещения през период от четири седмици. По-голямата част от пациентите, приемащи адалимумаб, не получават пристъп на болестта през двойнослепия период, в сравнение с пациентите, приемащи плацебо (70,4% спрямо 47,1%, $p < 0,001$) (Фигура 1).

Фигура 1: Графики по Kaplan-Meier, обобщаващи времето до настъпване на пристъп при проучване nr-axSpA II



Забележка: P = Плацебо (брой на пациенти в риск (пристъп)); A = Адалимумаб (брой на пациенти в риск (пристъп)).

От 68 пациенти с пристъп в групата с прекъсване на лечението, 65 пациенти завършват 12-седмично лечение със спасително прилагане на адалимумаб, като от тях 37 (56,9%) се

вързат в ремисия (ASDAS < 1,3) след 12-седмично възобновяване на лечението в открито проучване.

До седмица 68 пациентите, получаващи продължително лечение с Kromea, показват статистически значимо по-голямо подобрение по отношение на признаците и симптомите на болестта – активен nr-axSpA, в сравнение с пациентите, прекъснали лечението в рамките на двойнослепия период на проучването (Таблица 15).

Таблица 15:
Резултати за ефикасност при плацебо-контролиран период на проучване nr-axSpA II

Двойносляпо Отговор в седмица 68	Плацебо N=153	Адалimumаб N=152
ASAS ^{a,б} 20	47,1%	70,4%***
ASAS ^{a,б} 40	45,8%	65,8%***
ASAS ^a частична ремисия	26,8%	42,1%**
ASDAS ^в неактивно заболяване	33,3%	57,2%***
Частичен пристъп ^г	64,1%	40,8%***

^a Оценка на Международно дружество по спондилоартрит

^б Изходно ниво по определение е незаслепено изходно ниво, когато пациентите имат активно заболяване.

^в Скор за активност на заболяването анкилозиращ спондилит

^г Частичен пристъп по определение е оценка по ASDAS $\geq 1,3$, но < 2,1 при две последователни посещения.

***, ** Статистически значими при $p < 0,001$ и $< 0,01$ съответно за всички сравнения между адалимумаб и плацебо.

Псориатичен артрит

Адалimumаб 40 mg, прилаган през седмица, е проучван при пациенти с умерено до тежко изразен активен псориатичен артрит в две плацебо-контролирани проучвания, проучвания I и II на ПсА. Проучване I на ПсА с 24-седмична продължителност, е обхванало 313 възрастни пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, от които приблизително 50% са приемали метотрексат. Проучване II на ПсА с 12-седмична продължителност, е обхванало 100 пациенти, с недостатъчен отговор към терапия с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства. При приключване и на двете проучвания, 383 пациенти са били включени в открито продължение на проучването, в което е прилагана 40 mg адалимумаб през седмица.

Няма достатъчно доказателства за ефикасността на Kromea при пациенти с подобен на псориатична артропатия анкилозиращ спондилит, поради малкия брой проучени пациенти.

Таблица 16
Отговори по ACR в плацебо-контролирани проучвания на псориатичен артрит
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на ПсА		Проучване II на ПсА	
	Плацебо N=162	Адалимуаб N=151	Плацебо N=49	Адалимуаб N=51
ACR 20				
12 седмица	14%	58%***	16%	39%*
24 седмица	15%	57%***	неприл.	неприл.
ACR 50				
12 седмица	4%	36%***	2%	25%***
24 седмица	6%	39%***	неприл.	неприл.
ACR 70				
12 седмица	1%	20%***	0%	14%*
24 седмица	1%	23%***	неприл.	неприл.

***p < 0,001 за всички сравнения между адалимуаб и плацебо

*p < 0,05 за всички сравнения между адалимуаб и плацебо
неприл. неприложимо

ACR отговорите при проучване I на ПсА са били сходни със и без съпътстващо лечение с метотрексат.

ACR отговорите са поддържани при отвореното продължение на проучването до 136 седмици.

В проучванията за псориатичен артрит са били оценени рентгенографските промени. Рентгенографии на ръце, китки и стъпала са направени на изходно ниво и в седмица 24 по време на двойнослепия период, когато пациентите са били на адалимуаб или плацебо, и в седмица 48, когато всички пациенти са били открити на адалимуаб. Използван е модифициран общ скор по Sharp (mTSS), който включва дисталните интерфалангеални стави (т.е. не е идентичен с общия скор по Sharp (TSS), използван за ревматоидния артрит).

Лечението с адалимуаб е намалило степента на прогресия на периферното ставно увреждане, в сравнение с лечението с плацебо, според измерената промяна от изходното ниво на mTSS (средна стойност + SD), $0,8 \pm 2,5$ в групата на плацебо (в седмица 24), в сравнение с $0,0 \pm 1,9$; (p < 0,001) в групата на адалимуаб (в седмица 48).

При участниците, лекувани с адалимуаб, без рентгенографска прогресия от изходното ниво до седмица 48 (n=102), 84% са продължили да показват липса на рентгенографска прогресия през 144-те седмици на лечението.

Пациентите, лекувани с адалимуаб, са показали статистически значимо подобрене на физичните функции, оценено по HAQ и Кратката форма на изследването върху здравето (SF 36), в сравнение с пациентите на плацебо, на седмица 24. Подобряването на физичните функции е продължило и през откритото продължение до седмица 136.

Псориазис

Безопасността и ефективността на адалимуаб са проучени при възрастни пациенти с хроничен плакетен псориазис ($\geq 10\%$ BSA засягане и Псориатична област и Индекс на тежест (PASI) ≥ 12 или ≥ 10), които са били кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучвания I и II на псориазис, са получавали предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимуаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен плакетен псориазис в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойнослепо проучване (проучване III на псориазис).

В проучване I на псориазис (REVEAL) са оценени 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. В период A, пациентите са получавали плацебо или адалимуаб в начална доза 80 mg,

последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза. След 16-седмично лечение, пациентите които са достигнали най-малко отговор 75 по PASI (PASI резултат на подобрене от най-малко 75%, спрямо изходното ниво), са включени в период Б и са получавали открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които са поддържали ≥ 75 отговор по PASI в седмица 33 и са били първоначално рандомизирани на активно лечение в период А, са били повторно рандомизирани в период В да получават 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо в продължение на допълнителни 19 седмици. При всички групи на лечение, средният резултат спрямо изходния скор по PASI е бил 18,9, а изходния резултат на PGA (Physician's Global Assessment) е варирал в границите от "умерен" (53% от включените участници) до "тежък" (41%) и "много тежък" (6%).

Проучване II на псориазис (CHAMPION) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат (MTX) и плацебо при 271 пациенти. Пациентите са получили плацебо, начална доза MTX от 7,5 mg, а след това нарастващи дози до седмица 12, с максимална доза 25 mg, или начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (една седмица след началната доза) за 16 седмици. Няма налични данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на лечение. При пациентите, получаващи MTX, които са постигнали $\geq$ PASI 50 отговор в седмица 8 и/или 12, не е допуснато по-нататъшно увеличаване на дозата. Във всички групи на лечение, на изходно ниво средният скор по PASI е бил 19,7, а PGA резултатът на изходно ниво е варирал от "лек"(<1%) до "умерен"(48%) до "тежък" (46%) до "много тежък"(6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания Фаза 2 и Фаза 3 на псориазис, са били оценени като подходящи за включване в откритото продължение на проучването, при което са получавали адалимумаб най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучвания I и II на псориазис, първична крайна точка е бил процентът пациенти, които са достигнали отговор 75 по PASI от изходното ниво, в седмица 16 (вж. таблици 17 и 18).

Таблица 17
Ps Проучване I (REVEAL) - резултати за ефикасност в седмица 16

	Плацебо N=398 N(%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N=814 N(%)
$\geq$PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^б
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^б
PGA: отчетлив/минимален	17 (4,3)	506 (62,2) ^б

^a Процент на пациентите достигнали отговор 75 по PASI, изчислен като усреднен брой

^б $p < 0,001$ адалимумаб спрямо плацебо

Таблица 18
Ps Проучване II (CHAMPION) - резултати за ефикасност в седмица 16

	Плацебо N=53 N(%)	MTX N=110 N(%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N=108 N(%)
$\geq$PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, б}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{б, г}
PGA: отчетлив/минимален	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, б}

^a $p < 0,001$ адалимумаб спрямо плацебо

^б $p < 0,001$ адалимумаб спрямо метотрексат

^в $p < 0,01$ адалимумаб спрямо плацебо

^г $p < 0,05$ адалимумаб спрямо метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са били с отговор 75 по PASI и са били повторно рандомизирани на плацебо в седмица 33, в сравнение с 5% продължили на адалимумаб, $p < 0,001$, са показали „загуба на задоволителен отговор“ (PASI резултат след седмица 33 и след това или преди седмица 52, достигнали до $< \text{PASI } 50$ отговор, съотнесен към изходното ниво, с минимум 6-точки увеличение на PASI резултата, съотнесен към седмица 33). От пациентите, които са загубили задоволителния отговор след повторното рандомизиране на плацебо и след това са били включени в отвореното продължение на проучването, 38% (25/26) и 55% (36/66) са достигнали отново отговор 75 по PASI, съответно след 12 и 24 седмици на възобновено лечение.

Общо 233 пациенти с отговор 75 по PASI в седмица 16 и седмица 33 са получили продължително лечение с адалимумаб за 52 седмици в проучване I на псориазис, и са продължили адалимумаб в откритото продължение на проучването. Отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 74,7% и 59,0%, след допълнително 108-седмично открито лечение (общо 160 седмици). В анализа, при който всички пациенти, които са отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или чиято доза е повишена, са били разглеждани за такива без отговор, отговор 75 по PASI и отчетливата или минимална честота на отговор по PGA при тези пациенти са били, съответно 69,6% и 55,7%, след допълнително 108 седмично открито лечение (общо 160 седмици).

Общо 347 пациенти с траен отговор са участвали в отвореното продължение на проучването за оценяване на прекратяването и възобновяването на лечението. В периода на прекратяване на лечението, симптомите на псориазис са се възвърнали постепенно с медиана на времето за релапс (влошаване до PGA „умерено“ или по-лошо), приблизително 5 месеца. Нито един от пациентите не е получил ребаунд ефект по време на периода на прекратяване на лечението. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са участвали в периода на възобновяване на лечението имат PGA отговор „отчетлив“ или „минимален“ след 16-седмично възобновено лечение, независимо от това дали са имали релапс, по време на периода на прекратяване на лечението (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] за пациентите с релапс и тези без релапс, в периода на прекратяване на лечението). Сходен профил на безопасност, с този преди прекратяване на лечението, е наблюдаван и по време на възобновеното лечение.

Значителни подобрения от изходното ниво в седмица 16, в сравнение с плацебо (проучване I и II) и MTX (проучване II), са били демонстрирани в резултатите от DLQI (Dermatology Life Quality Index). В проучване I, обобщените резултатите на подобренията във физическия и психологичния компонент от SF-36, са били също значителни, в сравнение с плацебо.

В отвореното продължение на проучването, при пациенти, чиято доза е повишена от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от пациентите са достигнали отговор 75 по PASI съответно на седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен плакетен псориазис в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На седмица 16 статистически значимо по-голям процент от пациентите, получили адалимумаб, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [$p = 0,014$]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от откритата терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity

Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж. Таблица 19). Адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 19
Ps Проучване IV - резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16 плацебо-контролирано		Седмица 26 плацебо-контролирано		Седмица 52 открито
	Плацебо N=108	Адалимумаб 40 mg през седмица N=109	Плацебо N=108	Адалимумаб 40 mg през седмица N=109	Адалимумаб 40 mg през седмица N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и ≥ 2 -степен на подобрение (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, адалимумаб спрямо плацебо

Пациенти, лекувани с адалимумаб са показали статистически значимо подобрение на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Педиатричен плакетен псориазис

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакетен псориазис (определен по PGA със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по PASI ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1 – 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). В седмица 16 повече пациенти, рандомизирани за получаване на адалимумаб 0,8 mg/kg, имат положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото болните, рандомизирани за получаване на 0,4 mg/kg през седмица или MTX.

Таблица 20: Резултати за ефикасност при педиатричен плакетен псориазис след 16 седмици

	MTX ^a N=37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = метотрексат

^b $P=0,027$, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

^b $P=0,083$, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

Пациентите, които достигат PASI 75 и PGA „чисто“ или „минимално“, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с

най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение, е подобна на тази през предшестващия двойнослеп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 участници) и PGA „чисто” или „минимално” при 52,6% (10 от 19 участници).

В открития период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто” или „минимално” се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индукцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо в седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2 и 40 mg в седмица 0 и 20 mg в седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 или плацебо в седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2. В седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намалване на CDAI ≥ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след седмица 8.

В таблица 21 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 21
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, неприятели инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, предходно приемили инфликсимаб	
	Плацебо N=74	Адалимумаб 80/40 mg N=75	Адалимумаб 160/80 mg N=76	Плацебо N=166	Адалимумаб 160/80 mg N=159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са чифтни сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане от 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 22. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в седмица 56.

Таблица 22
Поддържане на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Плацебо	40 mg адалимумаб през седмица	40 mg адалимумаб всяка седмица
Седмица 26	N=170	N=172	N=157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N=170	N=172	N=157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на съотношенията адалимумаб *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

При пациентите, които нямат отговор в седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят до седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно, при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в седмица 4 при пациентите, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и в седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценен в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични участници на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30. При участниците е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия на CD (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така, участниците може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички участници получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 за участници ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 23.

Таблица 23
Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10.

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 24. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 25.

Таблица 24
Педиатрично проучване на CD
PCDAI клинична ремисия и отговор

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица N = 95	p стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038

* p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза

Таблица 25
Педиатрично проучване на CD
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	p стойност ¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза спрямо Ниската доза.

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор

³ определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите – с клиничен отговор според PCDAI.

Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на многократни дози адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (скор по Mayo от 6 до 12 с ендоскопски подрезултат от 2 до 3) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

При проучване UC-I 390 пациенти, които не са получавали лечение с TNF-антагонисти са рандомизирани на плацебо в седмици 0 и 2, на 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 80 mg адалимумаб в седмица 2 или на 80 mg адалимумаб в седмица 0, последвано от 40 mg в седмица 2. След седмица 2, пациентите в двете рамена на адалимумаб са получавали 40 mg през седмица. Клинична ремисия (дефинирана като скор по Mayo $\leq$ 2, без подрезултат $>$ 1) е била оценена в седмица 8.

В проучване UC-II, 248 пациенти са получавали 160 mg адалимумаб в седмица 2 и 40 mg през седмица след това, и 246 пациенти са получавали плацебо. Като клинични резултати са оценени влизането в ремисия в седмица 8 и поддържането на ремисия в седмица 52.

Пациентите, започнали с 160/80 mg адалимумаб, са достигнали клинична ремисия в седмица 8 в статистически значимо по-високи проценти, в сравнение с плацебо, в проучване UC-I (съответно 18% спрямо 9%, $p=0,031$) и проучване UC-II (съответно 17% спрямо 9%, $p=0,019$). В проучване UC-II, сред лекуваните с адалимумаб, които са в ремисия в седмица 8, 21/41 (51%) са в ремисия и в седмица 52.

Резултатите от общата популация при проучването UC-II са показани в таблица 26.

Таблица 26
Отговор, ремисия и оздравяване на лигавиците в проучване UC-II
(процент пациенти)

	Плацебо	Адалимумаб 40 mg през седмица
Седмица 52	N=246	N=248
Клиничен отговор	18%	30%*
Клинична ремисия	9%	17%*
Заздравяване на лигавиците	15%	25%*
Пациенти в ремисия без стероиди ≥ 90 дни ^a	6% (N=140)	13%* (N=150)
Седмица 8 и 52		
Продължителен отговор	12%	24%**
Продължителна ремисия	4%	8%*
Продължително заздравяване на лигавиците	11%	19%*

Клинична ремисия е със скор по Mayo ≤ 2 , без подрезултат > 1 ;

Клиничният отговор представлява понижаване спрямо изходното ниво на скор по Mayo с ≥ 3 точки и $\geq 30\%$ плюс понижаване на субскора за ректално кървене [RBS] ≥ 1 или абсолютен RBS, равен на 0 или 1;

* $p < 0,05$ за сдвоено сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

** $p < 0,001$ за сдвоено сравнение на процентите на адалимумаб спрямо плацебо

^a От пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво

От пациентите, при които е наблюдаван отговор през седмица 8, през седмица 52 47% са имали отговор, 29% са били в ремисия, 41% са показали заздравяване на лигавицата и 20% са били в ремисия без стероиди ≥ 90 дни.

Приблизително 40% от пациентите в проучване UC-II са били с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия с инфликсимаб. Ефикасността на адалимумаб при тези пациенти е била намалена, в сравнение с тази при пациенти, които не са получавали анти-TNF терапия. Сред пациентите, с неуспешна предшестваща анти-TNF терапия, ремисия в седмица 52 е достигната от 3% от пациентите на плацебо и 10% от тези на адалимумаб.

Пациентите от проучванията UC-I и UC-II са имали възможност да продължат в отворено, дългосрочно продължение на проучването (UC III). След тригодишна терапия с адалимумаб 75% (301/402) продължават да са в клинична ремисия според частичния скор по Mayo.

Честота на хоспитализация

По време на 52-седмичните проучвания UC-I и UC-II са наблюдавани по-ниски честоти на хоспитализация без значение от причината, както и хоспитализации, свързани с UC за рамото на адалимумаб в сравнение с рамото на плацебо. Броят на хоспитализации без значение от причината в групата, приемаща адалимумаб, е 0,18 на пациентогодина в сравнение с 0,26 на пациентогодина при групата, приемаща плацебо, а броят хоспитализации, свързани с UC, е съответно 0,12 на пациентогодина и 0,22 на пациентогодина.

Качество на живот

В проучване UC-II лечението с адалимумаб е довело до подобрения в скор по въпросника за възпалителна болест на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ).

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен, заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или адалимумаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Разрешени са били съпътстващи стабилни дози от един небιологичен имуносупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза от 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана от задължителен график на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg дневно) на изходно ниво, за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са подложени на задължителен график на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка за ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни ретинални съдови лезии, степен на възпаление на предната очна камера (AC), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VH) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. таблица 27). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб върху степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. фигура 2).

Таблица 27
Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ лечение	N	Неуспех N (%)	Медиана на времето до неуспех (месеци)	KP ^a	ID 95% за KP ^a	p-стойност ^b
Време до неуспех от лечението в или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Време до неуспех от лечението в или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE ^b	0,57	0,39, 0,84	0,004

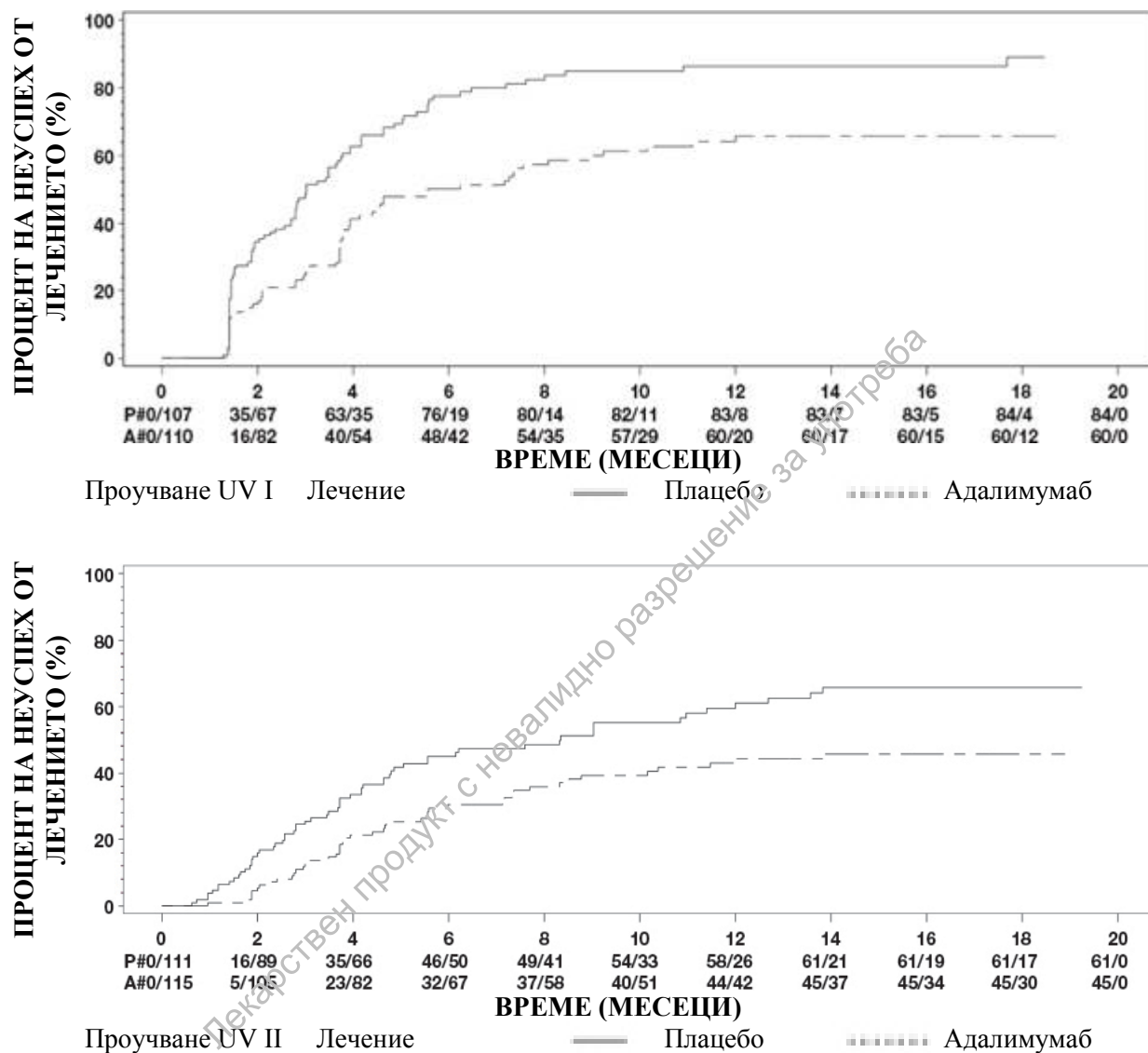
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^a KP (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^b Двустранна p-стойност от log-rank тест.

^в NE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: P# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); A# = Адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 417 участници, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 участници се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VH степен $\leq 0,5+$), които приемат кортикостероид с доза $\leq 7,5$ mg дневно, и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се

поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Адалимумаб има числено превъзходство в по-голямата част от междинните резултати, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението, не са с числено превъзходство на адалимумаб по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Увеит при педиатрични пациенти

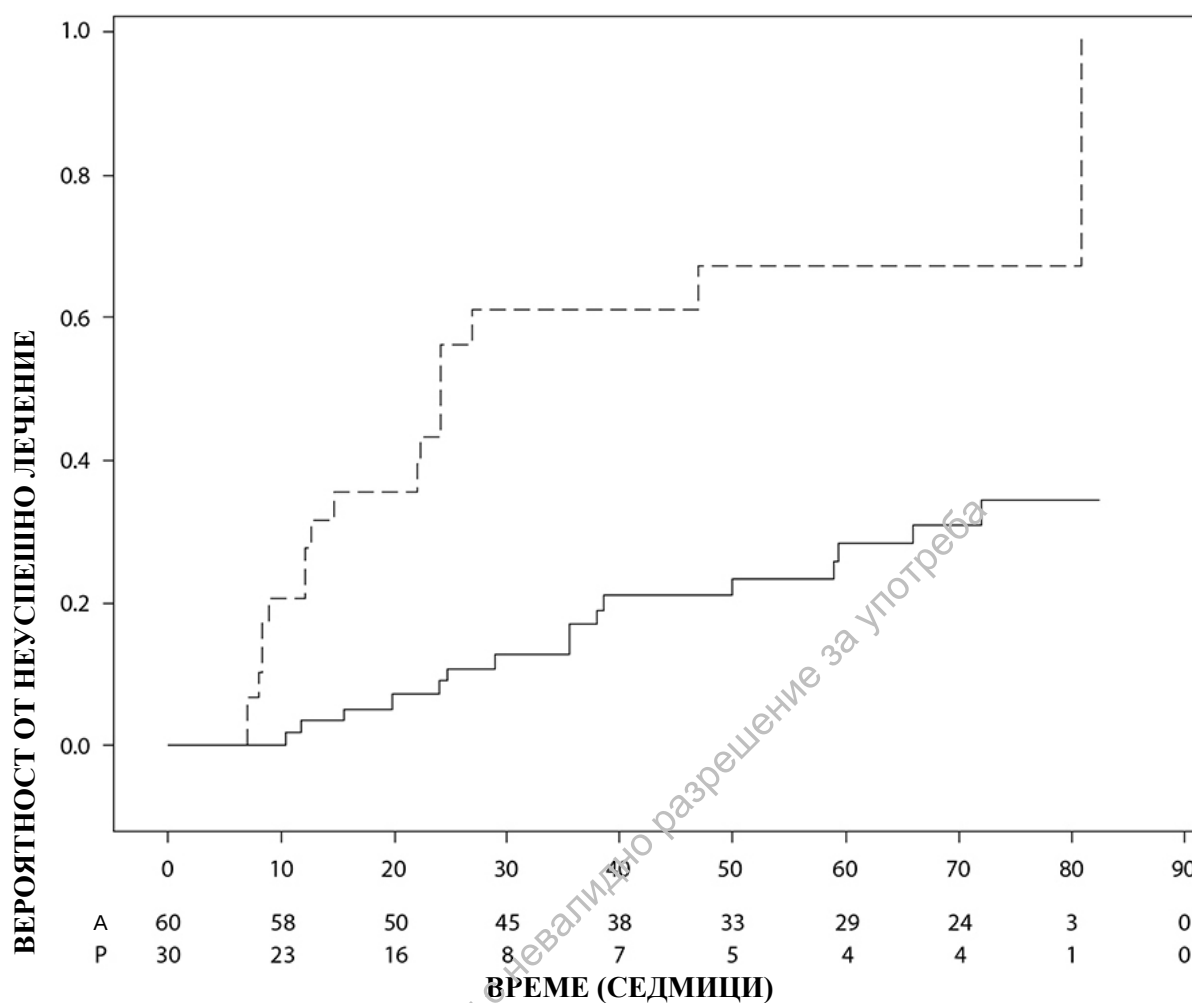
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнослепо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако $\geq$ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

Първичната крайна точка е "времето до неуспех от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимумаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 3, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех от лечението е 24,1 седмици при участници, лекувани с плацебо, докато медианата на времето до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за участници, лекувани с адалимумаб, тъй като по-малко от половината от тези участници са имали неуспех от лечението. Адалимумаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коефициент на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Лечение: — — — — — Плацебо ————— Адалимумаб
 Забележка: P = плацебо (брой в риск); A = Адалимумаб (брой в риск).

Имуногенност

По време на лечението с адалимумаб могат да се образуват анти-адалимумаб антитела. Образоването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма явна взаимовръзка между наличието на анти-адалимумаб антитела и възникването на нежелани събития.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания, които са реферирани към лекарствен продукт, съдържащ адалимумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на единична доза 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза 40 mg, е била 64%. След единично интравенозно

приложение на дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарно състояние са били около 5 µg/ml (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до 9 µg/ml (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарно състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

След подкожно приложение на 24 mg/m² (до максимум 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст 4 до 17 години средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние (измерени от седмица 20 до 48) са били $5,6 \pm 5,6$ µg/ml (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2$ µg/ml (47,7% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст 2 до <4 години или на възраст 4 години и повече, с тегло <15 kg, лекувани с адалимумаб 24 mg/m², средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са били $6,0 \pm 6,1$ µg/ml (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6$ µg/ml (71,2% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m² (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални стационарни серумни концентрации на адалимумаб (стойности, измерени на седмица 24) са $8,8 \pm 6,6$ µg/ml при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3$ µg/ml при съпътстващо приложение на метотрексат.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни пациенти с аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, средната ($\pm$ SD) равновесна минимална концентрация в седмица 68 е била $8,0 \pm 4,6$ µg/ml.

При възрастни пациенти с псориазис, средната най-ниска концентрация в стационарното състояние е била 5 µg/ml по време на лечението с адалимумаб 40 mg през седмица, прилаган като монотерапия.

След приложението на 0,8 mg/kg (до максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис средната $\pm$ SD равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително $7,4 \pm 5,8$ µg/ml (79% CV).

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза 160 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно 160/80 mg или 80/40 mg в открито проучване в седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg. В седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза (40/20 mg през седмица) или на ниска доза (20/10 mg през седмица)

в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност ($\pm$ SD) на най-ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в седмица 4 са $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

При пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности ($\pm$ SD) на най-ниските концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. При пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до схема на прилагане всяка седмица, средните ($\pm$ SD) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

При възрастни пациенти с улцерозен колит, натоварваща доза 160 mg адалимумаб в седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб в седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително $12 \mu\text{g/ml}$ по време на индукционния период. При пациенти с улцерозен колит, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица са били наблюдавани средни стационарни минимални нива от приблизително $8 \mu\text{g/ml}$.

При възрастни пациенти с увеит натоварваща доза 80 mg адалимумаб на седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до $10 \mu\text{g/ml}$.

Експозицията на адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ с БК).

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJIA и ERA), е установена връзка експозиция-отговор между плазмените концентрации и PedACR 50 отговора.

Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е $3 \mu\text{g/ml}$ (95% ДИ 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Връзката експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакетен псориазис е установена съответно за PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално". PASI 75 и PGA "чисто" или "минимално" нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна установена EC50 приблизително $4,5 \mu\text{g/ml}$ (съответно 95% ДИ 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, показват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на

свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при единично прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При дългоопашати макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за плода, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Манитол
Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Една предварително напълнена спринцовка или предварително напълнена писалка може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Предварително напълнената спринцовка или предварително напълнената писалка трябва да бъде защитена от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,8 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с игла 29G тънко-стенна, ½ инча, с капачка на иглата без съдържание на латекс, глава на буталото (синтетична гума), удължени дръжки за захващане и пасивен предпазител на иглата.

Опаковки с:

- 2 предварително напълнени спринцовки, с 2 тампона, напоени със спирт
- 6 предварително напълнени спринцовки, с 6 тампона, напоени със спирт

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,8 ml разтвор в предварително напълнена писалка Physioject™, съдържаща предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с игла 29G тънко-стенна, ½ инча, с капачка на иглата без съдържание на латекс и глава на буталото (синтетична гума). Писалката е преносимо механично устройство за инжектиране, за еднократна употреба.

Опаковки с:

- 2 предварително напълнени писалки, с 2 тампона, напоени със спирт
- 6 предварително напълнени писалки, с 6 тампона, напоени със спирт.

Не всички видови опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

EU/1/19/1357/002

EU/1/19/1357/004

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

EU/1/19/1357/003

EU/1/19/1357/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кромеуа 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки еднодозов флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб (adalimumab).

Адалимумаб е рекомбинантно човешко моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Кромеуа в комбинация с метотрексат е показан за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на възраст над 2 години, при които отговорът към едно или повече от модифициращите болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs) е бил недостатъчен. Кромеуа може да се прилага като монотерапия в случай на непоносимост към метотрексат или когато продължителното лечение с метотрексат е неподходящо (за ефикасността при монотерапия вж. точка 5.1). Адалимумаб не е проучван при пациенти на възраст под 2 години.

Артрит, свързан с ентезит

Кромеуа е показан за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, при пациенти на 6-годишна възраст и по-големи, които са се повлияли недостатъчно или имат непоносимост към конвенционалната терапия (вж. точка 5.1).

Плакетен псориазис при педиатрични пациенти

Кромеуа е показан за лечение на тежък хроничен плакетен псориазис при деца и юноши от 4-годишна възраст, които не са се повлияли достатъчно или са неподходящи за локална терапия и фототерапии.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Кромеуа е показан за лечение на умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (на възраст над 6 години), при които има неадекватен отговор към конвенционалната терапия, включително първична хранителна терапия и кортикостероид и/или имуномодулатор, или които имат непоносимост към или противопоказания за тези терапии.

Увеит при педиатрични пациенти

Кромеуа е показан за лечение на хроничен неинфекциозен преден увеит при педиатрични пациенти, навършили 2 години, при които има неадекватен отговор или имат непоносимост към конвенционалната терапия, или при които конвенционалната терапия е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Кромеуа трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар-специалист с опит в диагностиката и лечението на заболяванията, за които Кромеуа е показан. Препоръчва се офталмолозите да се консултират с подходящ специалист преди започване на лечение с Кромеуа (вж. точка 4.4). На пациентите, лекувани с Кромеуа, трябва да се дава напомняща карта на пациента.

След съответно обучение в инжекционна техника, пациентите могат да си инжектират сами Кромеуа, ако лекарят сметне това за уместно и при съответно медицинско проследяване, когато е необходимо.

По време на лечението с Кромеуа е наложително оптимизирането на съпътстващите терапии (напр. с кортикостероиди и/или имуномодулатори).

Дозировка

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст

Препоръчителната доза Кромеуа при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит от 2-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 1). Кромеуа се прилага през седмица чрез подкожно инжектиране.

Таблица 1. Доза Кромеуа за пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
10 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Наличните данни предполагат, че клиничният отговор се постига обикновено в рамките на 12 седмично лечение. При пациенти, при които няма отговор в рамките на този времеви период, продължаването на лечението трябва да бъде внимателно преоценено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при пациенти на възраст под 2 години за това показание.

Кромеуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Артрит, свързан с ентезит

Препоръчителната доза Кromeуа при пациенти с артрит, свързан с ентезит от 6-годишна възраст се основава на телесното тегло (Таблица 2). Кromeуа се прилага през седмица чрез подкожна инжекция.

Таблица 2. Доза Кromeуа при пациенти с артрит, свързан с ентезит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	20 mg през седмица
≥ 30 kg	40 mg през седмица

Адалимумаб не е проучван при пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст под 6 години.

Кromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Кromeуа при пациенти с плакатен псориазис на възраст от 4 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 3). Кromeуа се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 3. Доза Кromeуа при педиатрични пациенти с плакатен псориазис

Тегло на пациента	Схема на прилагане
15 kg до < 30 kg	Начална доза 20 mg, последвана от 20 mg през седмица, една седмица след началната доза.
≥ 30 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 40 mg през седмица, една седмица след началната доза.

Продължаването на терапията повече от 16 седмици трябва да се обмисли внимателно при пациент, който не се е повлиял през този период от време.

Ако е показано повторно лечение с Кromeуа, трябва да се следват горните указания за дозиране и продължителност на лечението.

Безопасността на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакатен псориазис е оценена в продължение на средно 13 месеца.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 4 години за това показание.

Кromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Кromeуа при пациенти с болестта на Crohn, на възраст от 6 до 17 години зависи от телесното тегло (Таблица 4). Кromeуа се прилага чрез подкожна инжекция.

Таблица 4. Доза Кromeуа при педиатрични пациенти с болест на Crohn

Тегло на пациента	Индукционна доза	Поддържаща доза начало на седмица 4
< 40 kg	40 mg на седмица 0 и 20 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2	20 mg през седмица
≥ 40 kg	80 mg на седмица 0 и 40 mg на седмица 2 В случай на необходимост от по-бърз терапевтичен отговор като е известно, че рискът от нежелани събития може да е по-висок с прилагане на по-висока индукционна доза, може да се използва следната доза: 160 mg на седмица 0 и 80 mg на седмица 2	40 mg през седмица

Пациенти, при които отговорът е незадоволителен, могат да имат полза от повишаване на дозата:

- < 40 kg: 20 mg всяка седмица
- ≥ 40 kg: 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица

При пациенти, при които няма отговор до седмица 12 продължаването на лечението трябва да бъде внимателно обмислено.

Няма съответно приложение на адалимумаб при деца на възраст под 6 години за това показание.

Кromeуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Увеит при педиатрични пациенти

Препоръчителната доза Кromeуа при педиатрични пациенти с увеит на възраст над 2 години зависи от телесното тегло (Таблица 5). Кromeуа се прилага чрез подкожна инжекция.

При увеит при педиатрични пациенти няма опит в лечението с адалимумаб без съпътстващо лечение с метотрексат.

Таблица 5. Доза Кromeуа при педиатрични пациенти с увеит

Тегло на пациента	Схема на прилагане
< 30 kg	20 mg през седмица в комбинация с метотрексат
≥ 30 kg	40 mg през седмица в комбинация с метотрексат

Когато се започва терапия с Кromeуа, може да бъде приложена натоварваща доза 40 mg за пациенти < 30 kg или 80 mg за пациенти ≥ 30 kg, една седмица преди началото на терапията. Липсват данни за употребата на натоварваща доза адалимумаб при деца на възраст < 6 години (вж. точка 5.2).

Няма съответно приложение на Кromeуа при деца на възраст под 2 години за това показание.

Препоръчва се ползата и рискът от продължително дългосрочно лечение да се оценяват ежегодно (вж. точка 5.1).

Кгомеуа може да се предлага в друг вид опаковка в зависимост от индивидуалните нужди от лечение.

Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Адалimumаб не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да бъдат дадени препоръки за дозировка.

Начин на приложение

Кгомеуа се прилага чрез подкожна инжекция. Пълни инструкции за употреба са дадени в листовката за пациента.

Кгомеуа може да се предлага в друг вид опаковка.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Умерена до тежка сърдечна недостатъчност (клас III/IV по NYHA) (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

С цел да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на прилагания продукт трябва да бъдат ясно документирани.

Инфекции

Пациентите, приемачи TNF-антагонисти, са по-податливи към сериозни инфекции. Нарушените функции на белите дробове могат да повишат риска от развитие на инфекция. Ето защо, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за инфекции, включително туберкулоза, преди, по време на и след лечението с Кгомеуа. Тъй като елиминирането на адалимумаб може да трае до четири месеца, проследяването трябва да продължи през целия този период.

Лечението с Кгомеуа не трябва да се започва при пациенти с активни инфекции, включително при хронични или локализирани инфекции, докато инфекцията не бъде овладяна. При пациенти, които са били изложени на туберкулоза и пациенти, които са пътували в райони с висок риск за заболяване от туберкулоза или ендемични микози, като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза, рискът и ползата от лечението с Кгомеуа трябва да бъдат обмислени преди започване на лечението (вж. *Други опортюнистични инфекции*).

Пациентите, които развиват нова инфекция по време на лечението с Кгомеуа, трябва да бъдат внимателно проследявани и да преминат през пълни диагностични изследвания. Ако пациентът развие нова сериозна инфекция или сепсис, прилагането на Кгомеуа трябва да бъде преустановено и трябва да бъде започната подходяща антибактериална или противогъбична терапия, докато инфекцията не бъде овладяна. Лекарите трябва да упражняват повишено

внимание, когато обмислят прилагане на Kromea при пациенти с анамнеза за повтарящи се инфекции или с подлежащи състояния, които могат да предразположат пациентите към инфекции, включително употребата на съпътстващи имunosупресивни лекарствени продукти.

Сериозни инфекции

Сериозни инфекции, включително сепсис, дължащ се на бактериални, микобактериални, инвазивни гъбични, паразитни, вирусни или други опортюнистични инфекции, като листериоза, легионелоза и пневмоцистис са съобщавани при пациенти, получаващи адалимумаб.

Другите сериозни инфекции, наблюдавани при клинични проучвания, включват пневмония, пиелонефрит, септичен артрит и септицемия. Съобщени са случаи на хоспитализация или на летален изход, свързани с инфекциите.

Туберкулоза

Съобщава се за случаи на туберкулоза, включително и на ново начало на туберкулоза при пациенти, приемащи адалимумаб. Съобщени са случаи на белодробна и извънбелодробна (т.е. дисеминирана) туберкулоза.

Преди започване на лечението с Kromea всички пациенти трябва да се оценят както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулозна инфекция. Тази оценка трябва да включва подробна медицинска оценка на пациентите с анамнеза на за туберкулоза или възможна предхождаща експозиция на хора с активна туберкулоза и предхождаща и/или настояща имunosупресивна терапия. При всички пациенти трябва да се проведат съответните скринингови изследвания, т.е. туберкулинов кожен тест и рентгенография на гръден кош (може да се приложат местните препоръки). Препоръчва се провеждането на тези изследвания и резултатите от тях да бъдат записани в напомняща карта на пациента. На предписващите се напомня за риска от фалшиво-отрицателни резултати при кожен туберкулинов тест, особено при пациенти, които са тежко болни или имунокомпрометирани.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, лечението с Kromea не трябва да се започва (вж. точка 4.3).

Във всички, описани по-долу случаи, съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде много внимателно обмислено.

Ако се подозира латентна туберкулоза, трябва да се проведе консултация с лекар с опит в лечението на туберкулоза.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, трябва да бъде започнато подходящо лечение за латентна туберкулоза с противотуберкулозна профилактична терапия преди започване на лечението с Kromea, и в съответствие с местните препоръки.

Прилагането на противотуберкулозна профилактична терапия трябва също да се обмисли преди започване на лечение с Kromea при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза, независимо от отрицателния тест за туберкулоза и при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да бъде потвърдено провеждането на адекватен курс на лечение.

Въпреки профилактичното лечение за туберкулоза, при пациенти, лекувани с адалимумаб се срещат случаи на реактивиране на туберкулоза. Някои пациенти, които са били успешно лекувани за активна туберкулоза, са развили повторно активна туберкулоза, по време на лечение с адалимумаб.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят медицинска помощ, ако по време на или след лечението с Kromeуа възникнат признаци/симптоми, предполагащи туберкуозна инфекция (напр. персистираща кашлица, изтощение/загуба на тегло, леко повишена температура, апатия).

Други опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции, включително инвазивни гъбични инфекции са били наблюдавани при пациенти, приемащи адалимумаб. Тези инфекции не са били последователно разпознавани при пациенти, приемащи TNF-антагонисти и това е довело до закъснение в прилагането на подходящото лечение, понякога водещо до летален изход.

При пациенти, които развиват признаци и симптоми като треска, неразположение, загуба на тегло, потене, кашлица, диспнея и/или белодробни инфилтрати или други сериозни системни заболявания със или без съпътстващ шок, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция и прилагането на Kromeуа трябва да бъде своевременно преустановено. Диагностицирането и прилагането на емпирично противогъбично лечение при тези пациенти трябва да стават при консултация с лекар с опит в лечението на пациенти с инвазивни гъбични инфекции.

Реактивация на хепатит В

При пациенти с хронично носителство на HBV (т.е. положителен повърхностен антиген), получаващи TNF-антагонист, включително адалимумаб, е възникнала реактивация на хепатит В. Някои случаи са завършили летално. Пациенти трябва да се изследват за HBV инфекция, преди започване на лечение с Kromeуа. Консултация с лекар, с опит в лечението на хепатит В, се препоръчва при пациенти, които имат положителен тест за хепатит В инфекция.

Носителите на HBV, които се нуждаят от лечение с Kromeуа, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след неговото приключване. Няма достатъчно данни от лечението на носители на HBV с антивирусни препарати в съчетание с TNF-антагонисти за предотвратяване на реактивацията на HBV. При пациенти, които развиват реактивация на HBV, Kromeуа трябва да се спре и да се започне ефективна антивирусна терапия с подходящо поддържащо лечение.

Неврологични събития

В редки случаи TNF-антагонистите, включително адалимумаб, са били свързани с ново възникване или изостряне на клиничните симптоми и/или радиографски доказателства за демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, включително множествена склероза и неврит на очния нерв, и периферно демиелинизиращо заболяване, включително синдром на Guillain-Barré. Предписващите трябва да упражняват повишено внимание при обмисляне прилагането на Kromeуа при пациенти с предходно съществуващо или наскоро възникнало демиелинизиращо заболяване на централната или периферната нервна система; ако някое от тези заболявания се развие, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на Kromeуа. Има установена връзка между интермедиерния увеит и демиелинизиращите заболявания на централната нервна система. При пациенти с неинфекциозен интермедиерен увеит трябва да се извършва неврологична оценка преди започването, както и редовно по време на лечението с Kromeуа, за да се направи оценка на вече съществуващи или развиващи се демиелинизиращи заболявания на централната нервна система.

Алергични реакции

Сериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са редки по време на клиничните проучвания. Несериозните алергични реакции, свързани с адалимумаб са нечести по време на клиничните проучвания. Получавани са съобщения за сериозни алергични реакции, включително анафилаксия след прилагане на адалимумаб. При възникване на анафилактична

реакция или друга сериозна алергична реакция, приложението на Kromeуа трябва незабавно да се преустанови и да се започне съответното лечение.

Имуносупресия

При проучване на 64 пациенти с ревматоиден артрит, които са били на лечение с адалимумаб, не е установено потискане на свръхчувствителността от забавен тип, нивата на имуноглобулините или промяна в броя на ефекторните Т-, В-, НК-клетки, моноцити/макрофаги и неутрофили.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

В контролираните части на клиничните проучвания с TNF-антагонисти, повече случаи на злокачествени заболявания, включително лимфоми, са наблюдавани сред пациентите, получаващи TNF-антагонисти, в сравнение с контролните пациенти. Въпреки това, случаите са редки. В постмаркетинговия период са съобщавани случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с дългогодишно, високо активно възпалително заболяване има повишен фонов риск от развитие на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска. Според настоящите познания, при пациенти лекувани с TNF-антагонист, не може да бъде изключен възможен риск за развитие на лимфоми, левкемия и други злокачествени заболявания.

По време на постмаркетинговия период са съобщавани случаи на злокачествени заболявания, някои от които с летален изход, при деца, юноши и младежи (на възраст до 22 години), лекувани с TNF-антагонисти (започване на лечението $\leq$ 18-годишна възраст), включително адалимумаб. Около половината от случаите са били лимфоми. Другите случаи представляват множество различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, обикновено свързани с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-антагонисти, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания.

Редки постмаркетингови случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом са установени при пациенти, лекувани с адалимумаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом има много агресивно протичане и обикновено завършва с летален изход. Някои от тези хепатолиенални Т-клетъчни лимфоми, свързани с адалимумаб, са възникнали при млади пациенти на съпътстващо лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, прилагани за възпалително заболяване на червата. Трябва внимателно да се обмисли съществуващият риск при комбиниране на азатиоприн или 6-меркаптопурин с адалимумаб. Не може да се изключи риск от развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с Kromeуа (вж. точка 4.8).

Не са провеждани проучвания, които включват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или при които лечението с адалимумаб е продължено след развитието на злокачествено заболяване. Следователно, трябва да се обмисли с повишено внимание лечението с Kromeуа при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Всички пациенти и, по-специално, пациентите с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или пациентите с псориазис и анамнеза за PUVA лечение, трябва да бъдат изследвани за наличието на немеланомен кожен рак преди и по време на лечението с Kromeуа. Съобщени са също меланом и Merkel-клетъчен карцином при пациенти, лекувани с TNF-антагонисти, включително адалимумаб (вж. точка 4.8).

В експлораторно клинично проучване, оценяващо прилагането на друг TNF антагонист, инфликсимаб, при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), се съобщава за по-голям брой случаи на развитие на злокачествени заболявания, локализирани предимно в белите дробове или в областта на главата и шията, при пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с контролните пациенти. Всички пациенти са с анамнестични данни за тежка системна злоупотреба с тютюнопушене. Следователно, трябва да се упражни повишено внимание при прилагане на който и да е TNF-антагонист при пациенти с

ХОББ, както и при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване поради системна злоупотреба с тютюнопушене.

От наличните данни не е известно дали лечението с адалимумаб повлиява риска за развитие на дисплазия или карцином на дебелото черво. Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на дебелото черво (например, пациенти с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), или с анамнеза за дисплазия или карцином на дебелото черво, трябва да бъдат скринирани за дисплазия регулярно преди терапията и в хода на заболяването. Тази оценка трябва да включва колоноскопия и биопсии според местните препоръки.

Хематологични реакции

Редки съобщения за панцитопения, включително апластична анемия са съобщени с TNF-антагонисти. Нежелани събития от страна на хематологичната система, включително клинично значима цитопения (например тромбоцитопения, левкопения) са съобщавани с адалимумаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, предполагащи кръвна дискразия (например продължителна температура, поява на синини, кръвене, бледност), докато са на лечение с Кromeуа. Преустановяването на лечението с Кromeуа трябва да се обмисли при пациенти с потвърдени значими хематологични отклонения.

Ваксинации

В клинично проучване, обхващащо 226 възрастни участници с ревматоиден артрит, които са били лекувани с адалимумаб или плацебо, са наблюдавани сходни антитяло отговори към стандартната 23-валентна пневмококова ваксина и тривалентната ваксинация срещу грипен вирус. Няма данни за вторично пренасяне на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи адалимумаб.

Препоръчва се педиатричните пациенти да приключат, по възможност, с всички имунизации съгласно настоящия имунизационен календар, преди започване на лечението с адалимумаб.

Пациентите на адалимумаб могат да бъдат едновременно подложени на всякакъв друг вид ваксинации, освен тези с живи ваксини. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб-инжекция на майката, по време на бременност.

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинично проучване с друг TNF-антагонист са наблюдавани влошаване на застойната сърдечна недостатъчност и повишена смъртност от застойна сърдечна недостатъчност. Случаи на влошаване на застойната сърдечна недостатъчност се съобщават и при пациенти, получаващи адалимумаб. Кromeуа трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (клас I/II по NYHA). Кromeуа е противопоказан при умерена до тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с Кromeуа трябва да се преустанови при пациенти, които развиват нови или влошаващи се симптоми на застойна сърдечна недостатъчност.

Автоимунни процеси

Лечението с Кromeуа може да доведе до образуване на автоимунни антители. Не е известно влиянието на продължителното лечение с адалимумаб върху развитието на автоимунни заболявания. Ако след лечение с Кromeуа, пациентът развие симптоми, предполагащи лупус-подобен синдром и покаже положителен резултат за антители срещу двойно-верижната ДНК, не трябва да бъде прилагано по-нататъшно лечение с Кromeуа (вж. точка 4.8).

Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти

Наблюдавани са сериозни инфекции при клинични проучвания с едновременно приложение на анакинра и друг TNF-антагонист, етанерцепт, без допълнителна клинична полза в сравнение със самостоятелното прилагане на етанерцепт. Поради естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при комбинираната терапия с етанерцепт и анакинра, сходна токсичност би могла да произтече и от комбинацията на анакинра и други TNF-антагонисти. Ето защо, не се препоръчва комбинацията на адалимумаб и анакинра (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на адалимумаб с други биологични DMARDs (например анакинра и абатацепт) или други TNF-антагонисти не се препоръчва, поради вероятно повишаване на риска от инфекции, включително сериозни инфекции, и други потенциални фармакологични взаимодействия (вж. точка 4.5).

Хирургия

Налице е ограничен опит относно безопасността на хирургичните процедури при пациенти, лекувани с адалимумаб. Ако се планува хирургична интервенция трябва да се вземе предвид продължителния полуживот на адалимумаб. Пациент, който се нуждае от операция, докато е на Кромеуа, трябва да се проследява внимателно за инфекции и да се вземат съответните мерки. Налице е ограничен опит относно безопасността при пациенти, подложени на артропластика, докато получават адалимумаб.

Тънкочревна непроходимост

Липсата на отговор към лечението на болестта на Crohn, може да показва наличие на фиксирани фиброзни стриктури, които налагат хирургично лечение. Наличните данни предполагат, че адалимумаб не влошава или причинява стриктури.

Старческа възраст

Честотата на сериозните инфекции сред лекуваните с адалимумаб пациенти на възраст над 65 години (3,7%) е по-висока от тази сред пациентите на възраст под 65 години (1,5%). Някои от случаите са с летален изход. Специално внимание относно риска от инфекция трябва да се обръща при лекуването на хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

Вижте Ваксинации по-горе.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Адалимумаб е проучван при пациенти с ревматоиден артрит, полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и псориазичен артрит, приемащи адалимумаб като монотерапия и такива на съпътстващо лечение с метотрексат. Когато адалимумаб е даван едновременно с метотрексат, образуването на антитела е било по-ниско, в сравнение с прилагането като монотерапия. Прилагането на адалимумаб без метотрексат води до повишено образуване на антитела, повишен клирънс и намалена ефикасност на адалимумаб (вж. точка 5.1).

Комбинацията на Кромеуа и анакинра не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти”).

Комбинацията на Kromeуа и абатацепт не се препоръчва (вж. точка 4.4 “Едновременно приложение на биологични DMARDs или TNF-антагонисти”).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на подходяща контрацепция за предотвратяване на забременяване и да продължат употребата ѝ в продължение на поне пет месеца след последното лечение с Kromeуа.

Бременност

Проспективно са събрани данни от голям брой (приблизително 2 100) бременни жени с раждане на живо дете с експозиция на адалимумаб, включително повече от 1 500 бременности, с експозиция на адалимумаб през първия триместър, които не показват повишаване на честотата на малформации при новороденото.

В проспективен кохортен регистър са включени 257 жени с ревматоиден артрит (РА) или болест на Crohn (БК), лекувани с адалимумаб поне през първия триместър и 120 жени с РА или БК, които не са лекувани с адалимумаб. Първичната крайна точка е честотата на големи вродени дефекти. Честотата на бременностите, завършващи с поне едно живородено дете с голям вроден дефект е 6/69 (8,7%) при жените с РА, лекувани с адалимумаб и 5/74 (6,8%) при нелекуваните жени с РА (некоригиран OR 1,31, 95% CI 0,38 – 4,52) и 16/152 (10,5%) при жените с БК, лекувани с адалимумаб и 3/32 (9,4%) при нелекуваните жени с БК (некоригиран OR 1,14, 95% CI 0,31 – 4,16). Коригираният OR (отчитащ разликата в изходните стойности) е 1,10 (95% CI 0,45 – 2,73) при комбинирани РА и БК. За вторичните крайни точки спонтанни аборт, незначителни вродени дефекти, преждевременно раждане, размер при раждане и сериозни или опортюнистични инфекции не са наблюдавани отчетливи разлики между лекуваните с адалимумаб и нелекуваните жени, както и не са съобщени случаи на мъртвородени деца или злокачествени заболявания. Интерпретирането на данните може да бъде повлияно от методологичните ограничения на проучването, включително от малкия размер на извадката и нерандомизирания дизайн.

В едно проучване на токсичност за развитието, проведено при маймуни, няма показания за токсичност на майката, ембриотоксичност или тератогенност. Няма налични предклинични данни за постнаталната токсичност на адалимумаб (вж. точка 5.3).

Поради инхибиране на TNF α , прилаганият по време на бременност адалимумаб може да повлияе нормалните имунни отговори при новороденото. Адалимумаб трябва да се използва по време на бременност само ако е изрично необходимо.

Адалимумаб може да премине през плацентата в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с адалимумаб по време на бременност. Следователно, тези кърмачета могат да бъдат изложени на повишен риск от инфекция. Прилагането на живи ваксини (напр. БЦЖ ваксина) при кърмачета, изложени на адалимумаб *in utero* не се препоръчва до 5 месеца, след последното приложение на адалимумаб инжекция на майката, по време на бременност.

Кърмене

Ограничена информация от публикуваната литература сочи, че адалимумаб се екскретира в кърмата при много ниски концентрации, като наличието на адалимумаб в кърмата е в концентрации от 0,1% до 1% от серумното ниво на майката. Когато се приема перорално имуноглобулин G, протеините се подлагат на чревна протеолиза и имат ниска бионаличност. Не се очакват ефекти върху кърмените новородени/кърмачета. Следователно Kromeуа може да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са налични предклинични данни за ефекта на адалимумаб върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кромеуа може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Възможна е появата на вертиго и нарушение на зрението след приложението на Кромеуа (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничните проучвания при пациенти, страдащи от гноен хидраденит в този раздел, са включени само по причини, свързани с общественото здраве. Все пак, моля обърнете внимание, че Кромеуа не е нито предназначен, нито разрешен за лечение на гноен хидраденит.

Обобщение на профила на безопасност

Адалимумаб е проучван в основни контролирани и отворени проучвания при 9 506 пациенти за период до 60 месеца или повече. Тези проучвания включват пациенти с ревматоиден артрит с наскоро възникнало заболяване или такова с голяма давност, ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит), както и пациенти с аксиален спондилоартрит (анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за АС), псориазис, гноен хидраденит и увеит. Основните контролирани проучвания обхващат 6 089 пациенти, получаващи адалимумаб и 3 801 пациенти, получаващи плацебо или активна контрола по време на контролирания период.

Делът на пациентите, които са преустановили лечението си поради нежелани събития по време на двойнослепия, контролиран период на основните проучвания е 5,9% при пациентите, приемащи адалимумаб и 5,4% при пациентите, лекувани с контрола.

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции (като назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит), реакции на мястото на инжектиране (еритема, сърбеж, хеморагия, болка или подуване), главоболие и мускуло-скелетна болка.

Съобщени са сериозни нежелани реакции за адалимумаб. TNF-антагонистите, като адалимумаб засягат имунната система и тяхната употреба може да въздейства върху защитата на тялото срещу инфекции и рак. Фатални и живото-застрашаващи инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), реактивация на HBV и редица злокачествени заболявания (включително левкемия, лимфом и хепато-спленален Т-клетъчен лимфом) също са съобщавани при приложението на адалимумаб.

Съобщени са също сериозни хематологични, неврологични и автоимунни реакции. Те включват редки съобщения за панцитопения, апластична анемия, централни и периферни демиелинизиращи събития и съобщения за лупус, свързани с лупус състояния и синдром на Stevens-Johnson.

Педиатрична популация

Като цяло, нежеланите събития при педиатрични пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит са сходни по честота и вид с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Табличен списък на нежеланите реакции

Представеният списък на нежеланите реакции е базиран на опита от клинични проучвания и постмаркетингов опит и е представен по системно-органи класове и честота в таблица 6 по-долу: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Включена е най-високата честота, наблюдавана сред различните показания. С астерикс (*) в колоната за Системно-органи класове е отбелязано наличието на допълнителна информация, която може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8.

Таблица 6
Нежелани лекарствени реакции

Системно-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации*	Много чести	Инфекции на дихателните пътища (включително инфекция на долните и горни дихателни пътища, пневмония, синусит, фарингит, назофарингит и херпес-вирусна пневмония)
	Чести	Системни инфекции (включително сепсис, кандидоза и грип), интестинални инфекции (включително вирусен гастроентерит), инфекции на кожата и меките тъкани (включително паронихия, целулит, импетиго, некротизиращ фасциит и херпес зостер), инфекции на ухото, инфекции на устната кухина (включително херпес симплекс, херпес на устната кухина и инфекции на зъбите), инфекции на възпроизводителната система (включително вулвовагинална микотична инфекция), инфекции на пикочните пътища (включително пиелонефрит), гъбични инфекции, ставни инфекции,
	Нечести	Неврологични инфекции (включително вирусен менингит) опортюнистични инфекции и туберкулоза (включително кокцидиоидомикоза, хистоплазмоза и инфекция причинена от <i>mycobacterium avium complex</i>), бактериални инфекции, очни инфекции, дивертикулит ¹⁾
Неоплазми – доброкачествени,	Чести	Рак на кожата, с изключение на

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)*		меланом (включително базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином) доброкачествени неоплазми
	Нечести	Лимфом**, неоплазми на плътните (масивни) органи (включително рак на гърдата, неоплазми на белите дробове и щитовидната жлеза), меланом**
	Редки	Левкемия ¹⁾
	С неизвестна честота	Хепато-спленален Т-клетъчен лимфом ¹⁾ Merkel-клетъчен карцином (невроендокринен карцином на кожата) ¹⁾
Нарушения на кръвта и лимфната система*	Много чести	Левкопения (включително неутропения и агранулоцитоза), анемия
	Чести	Левкоцитоза, тромбоцитопения
	Нечести	Идиопатична тромбоцитопенична пурпура
	Редки	Панцитопения
Нарушения на имунната система*	Чести	Свръхчувствителност, алергии (вкл. сезонна алергия)
	Нечести	Саркоидоза ¹⁾ , васкулит
	Редки	Анафилаксия ¹⁾
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Повишение на липидите
	Чести	Хипокалиемия, повишение на пикочната киселина, отклонения на натрия в кръвта, хипокалциемия, хипергликемия, хипофосфатемия, дехидратация
Психични нарушения	Чести	Промени в настроението (включително депресия), тревожност, безсъние
Нарушения на нервната	Много чести	Главоболие

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
система*		
	Чести	Парестезии (включително хипоестезия), мигрена, компресия на нервни окончания
	Нечести	Мозъчно-съдови инциденти ¹⁾ тремор, невропатия
	Редки	Множествена склероза, демиелинизиращи нарушения (неврит на очния нерв, синдром на Guillain-Barré) ¹⁾
Нарушения на очите	Чести	Нарушение на зрението, конюнктивит, блефарит, подуване на очите
	Нечести	Диплопия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Вертиго
	Нечести	Глухота, тинитус
Сърдечни нарушения*	Чести	Тахикардия
	Нечести	Миокарден инфаркт ¹⁾ аритмия, застойна сърдечна недостатъчност
	Редки	Сърдечен арест
Съдови нарушения	Чести	Хипертония, зачервяване, хематом
	Редки	Аневризма на аортата оклузия на артериалните съдове, тромбофлебит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*	Чести	Астма, диспнея, кашлица
	Нечести	Белодробен емболизъм ¹⁾ интерстициална белодробна болест, хронична обструктивна белодробна болест, пневмонит,

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		плеврален излив ¹⁾
	Редки	Белодробна фиброза ¹⁾
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка, гадене и повръщане
	Чести	Кървене от стомашно-чревния тракт, диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, <i>sicca syndrome</i> (сухота в устата)
	Нечести	Панкреатит, дисфагия, оток на лицето
	Редки	Перфорация на червата ¹⁾
Хепатобилиарни нарушения*	Много чести	Повишение на чернодробните ензими
	Нечести	Холецистит и холелитиаза, чернодробна стеатоза, повишение на билирубина
	Редки	Хепатит реактивация на хепатит В ¹⁾ автоимунен хепатит ¹⁾
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност ¹⁾
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив (включително ексфолиативен обрив)
	Чести	Влошаване или отключване на псориазис (вкл. палмо-плантарен пустулозен псориазис) ¹⁾ уртикария, поява на синини (включително пурпура), дерматит (включително екзема), онихоклаза, хиперхидроза, алоpecia ¹⁾ , пруритус
	Нечести	Нощно изпотяване, поява на белези
	Редки	Еритема мултиформе ¹⁾ синдром на Stevens-Johnson ¹⁾ ,

Системо-органи класове	Честота	Нежелана реакция
		ангиоедем ¹⁾ , кожен васкулит ¹⁾ , лихеноидна кожна реакция ¹⁾
	С неизвестна честота	Влошаване на симптомите на дерматомиозита
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулно-скелетна болка
	Чести	Мускулни спазми (включително повишение на креатин фосфокиназата в кръвта)
	Нечести	Рабдомиолиза, системен лупус еритематодес
	Редки	Лупус-подобен синдром ¹⁾
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Увреждане на бъбреците хематурия
	Нечести	Ноктурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*	Много чести	Реакция на мястото на инжектиране (включително еритема на мястото на инжектиране)
	Чести	Болка в областта на гръдния кош, оток, пирексия ¹⁾
	Нечести	Възпаление
Изследвания*	Чести	Нарушения на коагулацията и кръвенето (включително удължаване на активираното парциално тромбопластиново време), положителен тест за автоантитела (включително двойно-верижни ДНК антитела), повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Нарушено заздравяване

*допълнителна информация може да бъде намерена в точки 4.3, 4.4 и 4.8

**включително отворените продължения на проучванията

¹⁾ включително данни от спонтанни съобщения

Гноен хидраденит

Профилът на безопасност при пациенти с ГХ, лекувани с адалимумаб ежеседмично, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Увеит

Профилът на безопасност при пациенти с увеит, лекувани с адалимумаб през седмица, е в съответствие с познатия профил на безопасност на адалимумаб.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни 12,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб, са развили реакция на мястото на инжектиране (еритема и/или сърбеж, хеморагия, болка или оток), в сравнение със 7,2% от пациентите, получили плацебо или активна контрола. Реакциите на мястото на инжектиране, като цяло, не са довели до преустановяване на лечението с лекарствения продукт.

Инфекции

В основните контролирани проучвания при деца и възрастни честотата на инфекциите е била 1,51 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 1,46 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола. Инфекциите са били предимно назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и синусит. Повечето пациенти са продължили лечението с адалимумаб след отшумяване на инфекцията.

Честотата на сериозните инфекции е била 0,04 на пациентогодина при пациентите, лекувани с адалимумаб и 0,03 на пациентогодина при пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола.

В контролираните и отворени проучвания при деца и възрастни с адалимумаб са съобщени сериозни инфекции (включително инфекции с летален изход, които са възникнали рядко), които включват съобщения за туберкулоза (включително милиарна и с извънбелодробни локализации) и инвазивни опортюнистични инфекции (напр. дисеминирана или екстрапулмонална хистоплазмоза, бластомикоза, кокцидиоидомикоза, пневмоцистис, кандидоза, аспергилоза и истерия). Повечето от случаите с туберкулоза са възникнали през първите осем месеца след започване на лечението и може да отразяват повторна поява на латентното заболяване.

Злокачествени и лимфопролиферативни заболявания

Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 249 педиатрични пациенти с експозиция от 655,6 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при пациенти с ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит). В допълнение, не са наблюдавани злокачествени заболявания при 192 педиатрични пациенти с експозиция от 498,1 пациентогодини по време на клинични проучвания с адалимумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 77 педиатрични пациенти с експозиция от 80,0 пациентогодини, по време на клинично изпитване с адалимумаб, при педиатрични пациенти с хроничен плакетен псориазис. Не са наблюдавани злокачествени заболявания при 60 педиатрични пациенти с експозиция от 58,4 пациентогодини по време на клинично изпитване с адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит.

По време на контролираните части от основни клинични проучвания на адалимумаб с минимална продължителност 12 седмици при възрастни пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, аксиален спондилитоартрит без

рентгенографски данни за АС, псориатичен артрит, псориазис, гноен хидраденит, болестта на Crohn, улцерозен колит и увеит, злокачествени заболявания, различни от лимфом и немеланомен рак на кожата са били наблюдавани при честота (95% доверителен интервал) от 6,8 (4,4, 10,5) на 1 000 пациентогодини сред 5 291 лекувани с адалимумаб пациенти *спрямо* честота от 6,3 (3,4, 11,8) на 1 000 пациентогодини сред 3 444 контролни пациенти (при медиана на продължителността на лечението 4,0 месеца за адалимумаб и 3,8 месеца за лекуваните с контрола пациенти). Честотата (95% доверителен интервал) на немеланомните форми на кожен рак е била 8,8 (6,0, 13,0) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 3,2 (1,3, 7,6) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. От тези форми на кожен рак, сквамозноклетъчният карцином е възниквал с честота (95% доверителен интервал) от 2,7 (1,4, 5,4) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти. Честотата (95% доверителен интервал) на лимфомите е била 0,7 (0,2, 2,7) на 1 000 пациентогодини сред лекуваните с адалимумаб пациенти и 0,6 (0,1, 4,5) на 1 000 пациентогодини сред контролните пациенти.

При комбиниране на контролираните части от тези проучвания с продължаващите и завършени отворени разширения на проучванията с медиана на продължителността приблизително 3,3 години, обхващащи 6 427 пациенти и повече от 26 439 пациентогодини терапия, наблюдаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфом и немеланомни форми на кожен рак, е приблизително 8,5 на 1 000 пациентогодини. Наблюдаваната честота на немеланомните форми на кожен рак е приблизително 9,6 на 1 000 пациентогодини, а наблюдаваната честота на лимфомите е приблизително 1,3 на 1 000 пациентогодини.

В периода на постмаркетинговия опит от януари 2003 г. до декември 2010 г., предимно при пациенти с ревматоиден артрит, съобщаваната честота на злокачествените заболявания, различни от лимфоми и немеланомни форми на кожен рак е приблизително 2,7 на 1 000 пациентогодини терапия. Съобщените честоти за немеланомните форми на кожен рак и лимфомите са, съответно, приблизително 0,2 и 0,3 на 1 000 пациентогодини терапия (вж. точка 4.4).

При постмаркетинговия опит има съобщения за редки случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб (вж. точка 4.4).

Автоантитела

При проучвания I - V на ревматоиден артрит, серумните проби на пациентите са били изследвани за автоантитела в множество времеви точки. В тези проучвания за 11,9% от пациентите, лекувани с адалимумаб и за 8,1% от пациентите, лекувани с плацебо и активна контрола, които са имали отрицателни изходни нива на антинуклеарните антитела, са съобщени положителни нива в седмица 24. Само двама от 3 441 лекувани с адалимумаб пациенти във всички проучвания на ревматоиден и псориатичен артрит, са развили клинични признаци, предполагащи нововъзникнал лупус-подобен синдром. Пациентите са се подобрили след преустановяване на лечението. Нито един пациент не е развил лупусен нефрит или симптоматика от страна на централната нервна система.

Хепатобилиарни събития

В контролирани клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с ревматоиден артрит и пациенти с псориатичен артрит, с контролен период в рамките на 4 до 104 седмици, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN (горната граница на нормата) настъпва при 3,7% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 1,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани клинични изпитвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 4 до 17 години и с артрит, свързан с ентезит на възраст от 6 до 17 години, повишение на ALT $\geq 3 \times$ ULN е наблюдавано при 6,1% от пациентите, лекувани с адалимумаб, и при 1,3% от пациентите на лечение с контрола. Повечето случаи на повишение на ALT възникват при съпътстваща употреба с метотрексат. Не е

наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ при клиничното изпитване Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит на възраст от 2 до < 4 години.

В контролирани клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб при пациенти с болест на Crohn и улцерозен колит с контролен период в рамките на 4 до 52 седмици, повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) настъпва при 0,9% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,9% от лекуваните с контрола пациенти.

В клинично проучване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с Болест на Crohn, в което е оценена ефикасността и безопасността на две съобразени с телесното тегло схеми на поддържаща доза, след съобразено с телесното тегло индукционно лечение с продължителност до 52 седмици, настъпва повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) при 2,6% (5/192) от пациентите, като 4 от тях са приемали съпътстващи имunosупресори на изходно ниво.

В контролирани клинични проучвания Фаза 3 на адалимумаб, при пациенти с плакетен псориазис с контролен период от 12 до 24 седмици, настъпва повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ (горната граница на нормата) при 1,8% от лекуваните пациенти с адалимумаб и при 1,8% от лекуваните контролни пациенти.

Не е наблюдавано повишение на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ в клиничното изпитване Фаза 3 на адалимумаб при педиатрични пациенти с плакетен псориазис.

В контролирани клинични проучвания с адалимумаб (начални дози от 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, следвани от 40 mg всяка седмица, започвайки от седмица 4), при пациенти с гноен хидраденит с продължителност на контролния период, варираща от 12 до 16 седмици, ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ се наблюдава при 0,3% от лекуваните с адалимумаб пациенти и при 0,6% от лекуваните с контрола пациенти.

В контролирани проучвания на адалимумаб (начални дози 80 mg в седмица 0, следвани от 40 mg през седмица, започвайки от седмица 1) при възрастни пациенти с увеит до 80 седмици със средна експозиция от съответно 166,5 дни при пациенти, лекувани с адалимумаб, и 105,0 дни при пациенти, лекувани с контрола, съответно увеличение на стойностите на ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ са настъпили при 2,4% от пациентите на адалимумаб и при 2,4% от контролните пациенти.

За всички показания в клиничните проучвания пациентите с повишени ALT са били асимптоматични, като в повечето случаи повишението е било преходно и е отшумяло при продължаване на терапията. Въпреки това, съществуват пост-маркетингови съобщения за чернодробна недостатъчност, както и за по-малко тежки чернодробни нарушения, които могат да предхождат чернодробната недостатъчност, като хепатит, включително автоимунен хепатит при пациенти, получаващи адалимумаб.

Едновременно лечение с азатиоприн/6-меркаптопурин

При проучвания на пациенти с болестта на Crohn е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания и нежелани реакции свързани със сериозна инфекция, при комбинацията на адалимумаб и азатиоприн/6-меркаптопурин, в сравнение със самостоятелно прилагане на адалимумаб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана доза-ограничаваща токсичност по време на клиничните проучвания. Най-високите изследвани дозови нива са били многократно прилагани интравенозни дози от 10 mg/kg, които са около 15 пъти по-високи от препоръчителната доза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α), АТС код: L04AB04

Кгомеуа е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Адалимумаб се свързва специфично с TNF и неутрализира неговата биологична функция чрез блокиране на взаимодействието му с p55 и p75 повърхностните клетъчни рецептори за TNF.

Адалимумаб модулира също и биологичните отговори, които са предизвикани или регулирани от TNF, включително промените в нивата на адхезионните молекули, отговорни за миграцията на левкоцитите (ELAM-1, VCAM-1 и ICAM-1 с IC₅₀ от 0,1-0,2 nM).

Фармакодинамични ефекти

След лечение с адалимумаб се наблюдава бързо намаляване на нивата на маркерите на острата фаза на възпалението (С-реактивен протеин (CRP) и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)) и на серумните цитокини (IL-6), в сравнение с изходните нива при пациенти с ревматоиден артрит. Серумните нива на матриксните металопротеинази (MMP-1 и MMP-3), които предизвикват ремоделиране на тъканите водещо до деструкция на хрущялите, също намаляват след прилагане на адалимумаб. При пациентите на лечение с адалимумаб обикновено се наблюдава подобрене в хематологичните признаци на хроничното възпаление.

Наблюдавано е също бързо понижаване на нивата на CRP, при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит след лечение с адалимумаб. При пациенти с болестта на Crohn е наблюдавано понижаване на броя на клетките, експресиращи маркерите на възпалението в дебелото черво, включително значимо намаление в експресията на TNF α . Ендоскопските проучвания на интестиналната лигавица са показали данни за заздравяване на лигавицата при пациентите, лекувани с адалимумаб.

Клинична ефикасност и безопасност

Ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА)

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (пЮИА)

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в две проучвания (пЮИА-I и ЮИА-II) при деца с активен полиартикуларен или полиартикуларно протичащ ювенилен идиопатичен артрит, които са имали различни видове начални прояви на ЮИА (най-често отрицателен или положителен за ревматоидния фактор полиартрит и разширен олигоартрит).

пЮИА-I

Безопасността и ефикасността на адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, проучване с паралелни групи при 171 деца (на възраст 4-17 години) с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. В отворената въвеждаща фаза на проучването (OL LI) пациентите са разделени в две групи, лекувани с MTX (метотрексат) или нелекувани с MTX. Пациентите от групата на нелекуваните с метотрексат или никога не са били лекувани с MTX или са били изтеглени от лечение с MTX най-малко две седмици преди прилагане на проучваното лекарство. Пациентите са останали на постоянна доза НСПВС или преднизон ($\leq 0,2$ mg/kg/ден или максимум 10 mg/ден). По време на фазата OL LI всички пациенти са приемали 24 mg/m² до максимум 40 mg адалимумаб през седмица в продължение на 16 седмици. Разпределението на пациентите по възраст и минимална, медианна и максимална доза по време на фазата OL LI е представено в таблица 7.

Таблица 7
Разпределение на пациентите според възрастта и приеманата доза адалимумаб по време на фазата OL LI

Възрастова група	Изходен брой пациенти n (%)	Минимална, медианна и максимална доза
4 до 7 години	31 (18,1)	10, 20 и 25 mg
8 до 12 години	71 (41,5)	20, 25 и 40 mg
13 до 17 години	69 (40,4)	25, 40 и 40 mg

Пациентите, показващи педиатричен отговор 30 по ACR (Американския колеж по радиология) в седмица 16, са били преценени като подходящи за рандомизиране в двойносляпата (DB) фаза и са приемали или адалимумаб 24 mg/m² до максимум 40 mg, или плацебо, през седмица, в продължение на допълнителни 32 седмици или до изостряне на заболяването. Критериите за изостряне на заболяването са били дефинирани като равно или надхвърлящо 30% влошаване от изходните нива на ≥ 3 от 6 основни педиатрични критерия на ACR, в ≥ 2 активни стави и надхвърлящо 30% подобрение на не повече от 1 от 6 критерия. След 32 седмици или при изостряне на заболяването, пациентите са били преценени като подходящи за включване във фазата на отворено разширение.

Таблица 8
Педиатрични отговори 30 по ACR при проучване на ЮИА

Група	MTX		Без MTX	
Фаза				
OL-LI 16 седмици				
Пед. отговор 30 по ACR (n/N)	94,1% (80/85)		74,4% (64/86)	
Резултати за ефикасност				
Двойносляпа 32 седмици	Адалимуаб/MTX (N = 38)	Плацебо/ MTX (N = 37)	Адалимуаб (N = 30)	Плацебо (N = 28)
Изостряне на заболяването в края на 32 седмица ^a (n/N)	36,8% (14/38)	64,9% (24/37) ^б	43,3% (13/30)	71,4% (20/28) ^в
Медиана на времето до изостряне на заболяването	>32 седмици	20 седмици	>32 седмици	14 седмици

^a Пед. отговори 30/50/70 по ACR в седмица 48 са били значимо по-големи от тези при пациентите, лекувани с плацебо

^b p = 0,015

^c p = 0,031

Сред повлияните в седмица 16 (n=144), педиатричните отговори 30/50/70/90 по ACR са се задържали в продължение на до шест години във фаза OLE при пациентите, които са приемали адалимумаб през целия период на проучването. Общо 19 участници, от които 11 в изходната възрастова група от 4 до 12 години и 8 в изходната възрастова група от 13 до 17 години, са били лекувани 6 или повече години.

Обобщените отговори са били, като цяло, по-добри, като по-малко пациенти са развили антитела при лечение с комбинацията на адалимумаб и MTX, в сравнение със самостоятелното прилагане на адалимумаб. Вземайки предвид тези резултати, Kromea се препоръчва в комбинация с MTX и като монотерапия при пациенти, при които прилагането на MTX не е подходящо (вж. точка 4.2).

ЮИА-II

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в отворено, многоцентрово проучване при 32 деца (2-<4 години или възраст 4 и повече години и тегло <15 kg) с умерен до тежък активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит. Пациентите са получили адалимумаб като единична доза, чрез подкожно инжектиране 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) до максимум 20 mg всяка втора седмица, в продължение на поне 24 седмици. Повечето участници, по време на проучването са използвали MTX, като по-рядко се съобщава за съпътстваща употреба с кортикостероиди или с нестероидни противовъзпалителни средства.

PedACR30 отговора на 12-тата и 24-тата седмица е съответно 93,5% и 90,0%, като е приложен подхода на наблюдаваните данни. Съотношението на участниците с PedACR50/70/90 отговор на 12-тата и на 24-тата седмица са съответно 90,3%/61,3%/38,7% и 83,3%/73,3%/36,7%. Сред тези, които са отговорили на лечението (педиатричният ACR30) на 24-тата седмица (n=27 от 30 пациенти), педиатричните ACR30 отговори са поддържани до 60 седмици в OLE фаза при пациенти, които са получавали адалимумаб през целия период. Като цяло, 20 участници са лекувани в продължение на 60 или повече седмици.

Артрит, свързан с ентезит

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценявани в едно многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо клинично изпитване при 46 педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години) с умерен артрит, свързан с ентезит. Пациентите са рандомизирани да получат на 24 mg/m² телесна повърхност (BSA) адалимумаб до максимум 40 mg или плацебо през седмица в продължение на 12 седмици. Двойнослепият период е последван от открит (OL) период, по време на който пациентите са получавали 24 mg/m² BSA адалимумаб до максимум 40 mg през седмица подкожно за още 192 седмици. Първичната крайна точка е процентната промяна от изходно ниво до седмица 12 в броя на активните стави с артрит (подуване, което не се дължи на малформация или стави със загуба на подвижност плюс болка и/или чувствителност), която е постигната със средно намаление на процента от -62,6% (медиана на процентната промяна -88,9%) при пациентите в групата с адалимумаб в сравнение с -11,6% (медиана на процентната промяна -50,0%) при пациентите в групата на плацебо. Подобрието в броя на активните стави с артрит се поддържа по време на OL периода до седмица 156 при 26 от 31(84%) пациенти в групата на адалимумаб, останали в проучването. Въпреки че не е статистически значимо, повечето пациенти показват клинично подобриение във вторичните крайни точки като брой на местата с ентезит, брой на чувствителните стави (TJC), брой на подутите стави (SJC), Педиатричен ACR 50 отговор и Педиатричен ACR 70 отговор.

Възрастни с ревматоиден артрит

Адалимумаб е оценяван при над 3 000 пациенти във всички клинични проучвания на ревматоиден артрит. Ефикасността и безопасността на адалимумаб са оценени в пет рандомизирани, двойнослепи и добре контролирани проучвания. Някои пациенти са лекувани с продължителност до 120 месеца.

Проучване I на ревматоидния артрит (РА) е оценявало 271 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години, провели са неуспешно лечение с поне едно модифициращо болестта антиревматоидно лекарство и са имали недостатъчен ефект от прилагането на метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg (10 mg при непоносимост към метотрексат) седмично, и чиято доза метотрексат е останала постоянно на 10 до 25 mg седмично. Прилагани са дози от 20, 40 или 80 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване II на РА е оценявало 544 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и са провели неуспешно лечение с поне едно модифициращо болестта антиревматоидно лекарство. Прилагани са дози от 20 или 40 mg адалимумаб чрез подкожно инжектиране през седмица с плацебо в алтернативните седмици или всяка седмица, в продължение на 26 седмици; плацебо е прилагано всяка седмица за същия период. Не са позволявани други модифициращи болестта антиревматоидни лекарства.

Проучване III на РА е оценявало 619 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години и които са имали неефективен отговор към метотрексат в дози от 12,5 до 25 mg или са имали непоносимост към 10 mg метотрексат, прилаган всяка седмица. В това проучване е имало три групи пациенти. Първата е получавала инжекции с плацебо ежеседмично в продължение на 52 седмици. Втората е получавала 20 mg адалимумаб ежеседмично в продължение на 52 седмици. Третата група е получавала 40 mg адалимумаб през седмица и инжекции с плацебо в алтернативните седмици. След приключване на първите 52 седмици, на 457 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб/метотрексат през седмица за период до 10 години.

Проучване IV на РА е оценявало главно безопасността при 636 пациенти с умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, които са били на възраст ≥ 18 години. На пациентите е било позволено или да не бъдат лекувани досега с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства, или да останат на предшестващото си ревматологично лечение при условие, че то е било стабилно за минимум 28 дни. Леченията включват метотрексат, лефлуномид, хидроксихлорохин, сулфасалазин и/или златни соли. Пациентите са били рандомизирани за прилагане на 40 mg адалимумаб или плацебо през седмица в продължение на 24 седмици.

Проучване V на РА е оценявало 799 нелекувани с метотрексат, възрастни пациенти с умерено до тежко изразен ранен, активен ревматоиден артрит (средна продължителност на заболяването по-малко от 9 месеца). Това проучване е оценявало ефективността на комбинацията адалимумаб 40 mg през седмица и метотрексат, монотерапията с адалимумаб 40 mg през седмица и монотерапията с метотрексат, за редуциране на признаците и симптомите и степента на прогресия на ставното увреждане при ревматоиден артрит в продължение на 104 седмици. След приключване на първите 104 седмици, на 497 пациенти, включени във фазата на открито продължение, е прилаган 40 mg адалимумаб през седмица за период до 10 години.

Първична крайна точка в проучвания I, II и III на РА и вторична крайна точка в проучване IV на РА е било установяването на процента от пациенти, които са достигнали отговор 20 по ACR в седмица 24 или 26. Първичната крайна точка в проучване V на РА е била установяване на процента от пациенти, които са достигнали отговор 50 по ACR в седмица 52. Проучвания III и V на РА са имали за допълнителна първична крайна точка в седмица 52 установяването на забавяне на прогресията на заболяването (според рентгенологичните резултати). Проучване III на РА е имало за първична крайна точка и установяването на промените в качеството на живот.

Отговор по ACR

Процентът на лекуваните с адалимумаб пациенти, достигнали отговор 20, 50 и 70 по ACR е бил постоянен в проучвания I, II и III на РА. Резултатите за прилагането на 40 mg през седмица са обобщени в таблица 9.

Таблица 9
Отговори по ACR в плацебо-контролираните проучвания
(процент пациенти)

Отговор	Проучване I на РА ^{a**}		Проучване II на РА ^{a**}		Проучване III на РА ^{a**}	
	Плацебо/ MTX ^b n=60	Адалимумаб ^б / MTX ^b n=63	Плацебо n=110	Адалимумаб ^б n=113	Плацебо/ MTX ^b n=200	Адалимумаб ^б / MTX ^b n=207
ACR 20						
6 месеца	13,3%	65,1%	19,1%	46,0%	29,5%	63,3%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	24,0%	58,9%
ACR 50						
6 месеца	6,7%	52,4%	8,2%	22,1%	9,5%	39,1%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	9,5%	41,5%
ACR 70						
6 месеца	3,3%	23,8%	1,8%	12,4%	2,5%	20,8%
12 месеца	неприл.	неприл.	неприл.	неприл.	4,5%	23,2%

^a Проучване I на РА в 24 седмици, проучване II на РА в 26 седмици и проучване III на РА в 24 и 52 седмици

^б 40 mg адалимумаб прилагани през седмица

^b MTX= метотрексат

^{**} p < 0,01, адалимумаб *спрямо* плацебо

В проучвания I-IV на РА, всички индивидуални компоненти на критериите на отговора по ACR (брой на напрегнатите и оточни стави, оценка на лекаря и пациента за активността на заболяването и болката, резултати за индекса на инвалидизация (от Въпросника за оценка на здравето, Health Assessment Questionnaire, HAO) и стойности на С-реактивния протеин (в mg/dl)) са били подобрили в седмици 24 или 26, в сравнение с плацебо. В проучване III на РА тези подобрения са се задържали до 52 седмица.

Във фаза III на открито разширение на проучване за РА, степента на отговора по ACR се е задържала при повечето пациенти, които са проследени в продължение на до 10 години. От 207 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 114 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 5 години. Сред тях 86 пациенти (75,4%) са имали отговор 20 по ACR, 72 пациенти (63,2%) са имали отговор 50 по ACR и 41 пациенти (36%) са имали отговор 70 по ACR. От 207 пациенти, 81 пациенти продължават на адалимумаб 40 mg всяка втора седмица в продължение на 10 години. Сред тях 64 пациенти (79,0%) са имали отговор 20 по ACR, 56 пациенти (69,1%) са имали отговор 50 по ACR и 43 пациенти (53,1%) са имали отговор 70 по ACR.

В проучване IV на РА, отговор 20 по ACR на пациентите, лекувани с адалимумаб плюс стандартна терапия е бил статистически значимо по-добър отколкото при пациентите, лекувани с плацебо плюс стандартна терапия (p < 0,001).

В проучвания I-IV на РА, лекуваните с адалимумаб пациенти са достигали статистически значими 20 и 50 отговори по ACR, в сравнение с плацебо, още през първите една до две седмици след започване на лечението.

В проучване V на РА при пациенти с ранен ревматоиден артрит, нелекувани с метотрексат, комбинираната терапия с адалимумаб и метотрексат е довела до по-бързи и значимо по-големи отговори по ACR, отколкото монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, като отговорите са били запазени в седмица 104 (вж. таблица 10).

Таблица 10
Отговори по ACR в проучване V на РА
(процент пациенти)

Отговор	MTX n=257	Адалимумаб n=274	Адалимумаб /MTX n=268	р-стойност ^а	р-стойност ^б	р-стойност ^в
ACR 20						
52 седмица	62,6%	54,4%	72,8%	0,013	< 0,001	0,043
104 седмица	56,0%	49,3%	69,4%	0,002	< 0,001	0,140
ACR 50						
52 седмица	45,9%	41,2%	61,6%	< 0,001	< 0,001	0,317
104 седмица	42,8%	36,9%	59,0%	< 0,001	< 0,001	0,162
ACR 70						
52 седмица	27,2%	25,9%	45,5%	< 0,001	< 0,001	0,656
104 седмица	28,4%	28,1%	46,6%	< 0,001	< 0,001	0,864

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията адалимумаб и монотерапията метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

В откритото продължение на проучване V на РА, при проследяване на пациентите, степента на отговор по ACR се е задържала в продължение на до 10 години. От 542 пациенти, рандомизирани за лечение с адалимумаб 40 mg през седмица, 170 пациенти продължават да се лекуват с адалимумаб 40 mg през седмица в продължение на 10 години. Сред тях 154 пациенти (90,6%) са имали отговор 20 по ACR, 127 пациенти (74,7%) са имали отговор 50 по ACR и 102 пациенти (60%) са имали отговор 70 по ACR.

В седмица 52, 42,9% от пациентите, които са получавали комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат са достигнали клинична ремисия (DAS28 (CRP) < 2,6) в сравнение с 20,6% от пациентите, получаващи монотерапия с метотрексат и 23,4% от пациентите, получаващи монотерапия с адалимумаб. Комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат е била клинично и статистически по-добра в сравнение с метотрексат ($p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб ($p < 0,001$) за постигане на по-ниско болестно състояние при пациентите с наскоро диагностициран умерено до тежко изразен ревматоиден артрит. Отговорът в двете рамена на монотерапия е бил сходен ($p = 0,447$).

От 342 участници, първоначално рандомизирани на монотерапия с адалимумаб или комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат, които са взели участие в откритото продължение на проучването, 171 участници са завършили 10-годишното лечение с адалимумаб. От тях за 109 участници (63,7%) се съобщава ремисия на 10-тата година.

Рентгенологичен отговор

В проучване III на РА, при което лекуваните с адалимумаб пациенти са били със средна продължителност на ревматоидния артрит от около 11 години, е направена рентгенологична оценка на структурните увреждания в ставите, която е представена като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (Total Sharp Score, TSS) и неговите компоненти, резултата за ерозиите и резултата за стеснението на ставното пространство. Пациентите на адалимумаб/метотрексат са показали статистически значима по-малка рентгенологично оценена прогресия в 6-ия и 12-и месец, отколкото пациентите получаващи само метотрексат (вж. таблица 11).

В откритото продължение на проучване III на РА, намалението в степента на прогресия на структурните увреждания се е задържало в продължение на 8 и 10 години в подгрупа от пациентите. На 8-та година, 81 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб

през седмица, са били оценявани рентгенологично. От тях 48 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка. На 10-та година, 79 от 207 пациенти, първоначално лекувани с 40 mg адалимумаб през седмица, са оценявани рентгенологично. От тях 40 пациенти не са показали прогресия на структурните увреждания, дефинирана чрез промяна от изходно ниво в mTSS от 0,5 или по-малка.

Таблица 11
Средни рентгенологични промени след 12 месеца в проучване III на РА

	Плацебо/ MTX ^a	Адалимумаб/ MTX 40 mg през седмица	Плацебо/MTX- адалимумаб/MTX (95% доверителен интервал ^б)	р-стойност
Общ скор по Sharp	2,7	0,1	2,6 (1,4; 3,8)	< 0,001 ^в
Резултат за ерозиите	1,6	0,0	1,6 (0,9; 2,2)	< 0,001
Резултат за JSN ^г	1,0	0,1	0,9 (0,3; 1,4)	0,002

^a метотрексат

^б 95% доверителен интервал за разликите в резултатите за промените между метотрексат и адалимумаб.

^в въз основа на ранков анализ

^г Joint Space Narrowing (стесняване на ставното пространство)

В проучване V на РА, структурното ставно увреждане е било оценявано рентгенологично и изразено като промяна в модифицирания общ скор по Sharp (вж. таблица 12).

Таблица 12
Средни рентгенологични промени в седмица 52 при проучване V на РА

	MTX n=257 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб n=274 (95% доверителен интервал)	Адалимумаб /MTX n=268 (95% доверителен интервал)	р- стойност ^а	р- стойност ^б	р- стойност ^в
Общ скор по Sharp	5,7 (4,2-7,3)	3,0 (1,7-4,3)	1,3 (0,5-2,1)	< 0,001	0,0020	< 0,001
Резултат за ерозиите	3,7 (2,7-4,7)	1,7 (1,0-2,4)	0,8 (0,4-1,2)	< 0,001	0,0082	< 0,001
Резултат за JSN	2,0 (1,2-2,8)	1,3 (0,5-2,1)	0,5 (0-1,0)	< 0,001	0,0037	0,151

^а р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с метотрексат и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^б р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

^в р-стойността е от чифтното сравнение на монотерапията с адалимумаб и монотерапията с метотрексат, използвайки U теста на Mann-Whitney.

След 52-седмично и 104-седмично лечение, процентът пациенти без прогресия (промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp $\leq 0,5$) е бил значимо по-висок при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат (съответно 63,8% и 61,2%) в сравнение с монотерапията с метотрексат (съответно 37,4% и 33,5%, $p < 0,001$) и монотерапията с адалимумаб (съответно 50,7%, $p < 0,002$ и 44,5%, $p < 0,001$).

В откритото продължение на проучване V на РА, средната промяна спрямо изходната стойност в модифицирания общ скор по Sharp е била 10,8, 9,2 и 3,9 при пациенти, първоначално рандомизирани на монотерапия с метотрексат, монотерапия с адалимумаб и комбинирана терапия с адалимумаб/метотрексат. Съответстващите проценти от пациенти без рентгенологична прогресия са били 31,3%, 23,7% и съответно 36,7%.

Качество на живот и физическа активност

Свързаните със здравословното състояние качество на живот и физическа активност са оценени, използвайки индекса на инвалидизация от “Въпросника за оценка на здравето” (Health Assessment Questionnaire, HAQ) в четирите подходящо и добре контролирани проучвания, чието установяване е било предварително уточнена първична крайна точка в седмица 52 при проучване III на РА. Всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб в четирите проучвания са показали статистически значимо по-голямо подобрене в индекса на инвалидизация от HAQ при сравняване на стойностите от изходното ниво до достигнатите в Месец 6 спрямо плацебо, а в проучване III на РА, същото е наблюдавано в седмица 52. Резултатите от Кратката форма на изследването върху здравето (Short Form Health Survey, SF 36) за всички дозировки/схеми на прилагане на адалимумаб във всичките четири проучвания подкрепят тези данни със статистически значимо подобрене в сбора от физическите показатели, както и със статистически значими стойности в разделите за болка и жизнеспособност за дозата от 40 mg през седмица. Статистически значимо намаляване на умората, измерено чрез функционална оценка на резултатите от лечението на хроничните болести (ФОЛХБ), е наблюдавано във всичките три проучвания, при които тя е била оценявана (проучвания I, III и IV на РА).

В проучване III на РА, повечето участници, при които е постигнато подобрене във физическата активност и са продължили лечението, подобренето се е задържало до седмица 520 (120 месеца) на откритото лечение. Подобрене в качеството на живот е било отчитано до седмица 156 (36 месеца), като подобренето се е задържало през цялото това време.

В проучване V на РА, подобренето в индекса на инвалидизация от HAQ и физическият показател от SF 36, са показали по-голямо подобрене ($p < 0,001$) при комбинираната терапия с адалимумаб/метотрексат *спрямо* монотерапията с метотрексат и монотерапията с адалимумаб, в седмица 52, което се е задържало до седмица 104. От 250-те участници, завършили откритото продължение на проучването, подобренятия във физическата активност са се задържали и през 10-те години от лечението.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Ефикасността на адалимумаб е оценявана в едно рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване на 114 педиатрични пациенти от 4-годишна възраст с тежък хроничен плакатен псориазис (определен по обща оценка на лекаря (Physician's Global Assessment, PGA) със засягане ≥ 4 или $> 20\%$ BSA, или засягане $> 10\%$ BSA с много плътни лезии, или по псориазична област и индекс на тежест (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥ 20 , или ≥ 10 с клинично значимо засягане на лицето, гениталиите или ръцете/стъпалата), който се контролира недостатъчно с локална терапия и хелиотерапия или фототерапия.

Пациентите получават адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица (до 40 mg), 0,4 mg/kg през седмица (до 20 mg) или метотрексат 0,1 – 0,4 mg/kg седмично (до 25 mg). На седмица 16 повече пациенти, рандомизирани за получаване на адалимумаб 0,8 mg/kg, имат положителни отговори за ефикасност (напр. PASI 75), отколкото тези, рандомизирани за получаване на 0,4 mg/kg през седмица или MTX.

Таблица 13: Резултати за ефикасност при педиатричен плакетен псориазис след 16 седмици

	MTX ^a N=37	Адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица N=38
PASI 75 ^b	12 (32,4%)	22 (57,9%)
PGA: Чисто/минимално ^b	15 (40,5%)	23 (60,5%)

^a MTX = метотрексат

^b P=0,027, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

^b P=0,083, адалимумаб 0,8 mg/kg спрямо MTX

Пациентите, които достигат PASI 75 и PGA „чисто” или „минимално”, се оттеглят от лечението до 36 седмици и се проследяват за загуба на контрол на заболяването (т.е. влошаване на PGA с най-малко 2 степени). Пациентите са лекувани след това с адалимумаб 0,8 mg/kg през седмица в продължение на още 16 седмици, като честотата на отговор, наблюдавана по време на повторното лечение е подобна на тази през предшестващия двойнослеп период: PASI 75 отговор при 78,9% (15 от 19 участници) и PGA „чисто” или „минимално” при 52,6% (10 от 19 участници).

В открития период на проучването отговорите PASI 75 и PGA „чисто” или „минимално” се поддържат до още 52 седмици без нови находки, свързани с безопасността.

Плакетен псориазис при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучвани при възрастни пациенти с хроничен плакетен псориазис (засягане $\geq 10\%$ BSA и PASI ≥ 12 или ≥ 10), които са кандидати за системна терапия или фототерапия в рандомизирани, двойнослепи проучвания. 73% от пациентите, включени в проучванията I и II, са получили предшестваща системна терапия или фототерапия. Безопасността и ефикасността на адалимумаб са проучени и при възрастни пациенти с умерен до тежък хроничен плакетен псориазис в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата, които са били кандидати за системна терапия в рандомизирано двойнослепо проучване (проучване III на псориазис).

Проучване I на псориазис (REVEAL) оценява 1 212 пациенти в рамките на три периода на лечение. През период А, пациентите получават плацебо или адалимумаб с начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, с начало една седмица след началната доза. След 16 седмици на терапия пациентите, които постигнат най-малко отговор PASI 75 (подобрене на PASI скор от най-малко 75% по отношение на изходното ниво), влизат в период В и получават открито 40 mg адалимумаб през седмица. Пациентите, които поддържат $\geq$ PASI 75 отговор на седмица 33 и първоначално са рандомизирани за активна терапия в период А, са рандомизирани отново в период С за получаване на 40 mg адалимумаб през седмица или плацебо за още 19 седмици. Във всички групи на лечение, средното изходно ниво на PASI скор е 18,9, а изходният скор на PGA варира от „умерен” (53% от включените участници) до „тежък” (41%) и „много тежък” (6%).

В проучване II на псориазис (CHAMPION) се сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо метотрексат и плацебо при 271 пациенти. Пациентите получават плацебо с начална доза MTX 7,5 mg, след това дозата се повишава до седмица 12 с максимална доза 25 mg или начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) в продължение на 16 седмици. Липсват данни, сравняващи адалимумаб и MTX след 16 седмици на терапия. При пациентите, получаващи MTX, които достигнат $\geq$ PASI 50 отговор на седмица 8 и/или 12, дозата не се повишава по-нататък. Във всички групи на лечение средният изходен PASI скор е 19,7, а изходният PGA скор варира от „лек” (<1%) до „умерен” (48%) до „тежък” (46%) до „много тежък” (6%).

Пациентите, участващи във всички проучвания Фаза 2 и Фаза 3 на псориазис, са подходящи за включване в открито продължение на клиничното изпитване, при което адалимумаб се дава още най-малко 108 допълнителни седмици.

В проучване I и II на псориазис първичната крайна точка е процентът пациенти, които на седмица 16 достигат PASI 75 отговор в сравнение с изходното ниво (виж Таблицы 14 и 15).

Таблица 14
Ps Проучване I (REVEAL) - резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N=398 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N=814 n (%)
≥PASI 75^a	26 (6,5)	578 (70,9) ^b
PASI 100	3 (0,8)	163 (20,0) ^b
PGA: Чисто/минимално	17 (4,3)	506 (62,2) ^b

^a Процентът пациенти, достигнали PASI 75 отговор, са изчислени като коригирана по центъра честота

^b p<0,001, адалимумаб спр. плацебо

Таблица 15
Ps Проучване II (CHAMPION) резултати от ефикасността след 16 седмици

	Плацебо N=53 n (%)	MTX N=110 n (%)	Адалимумаб 40 mg през седмица N=108 n (%)
≥PASI 75	10 (18,9)	39 (35,5)	86 (79,6) ^{a, б}
PASI 100	1 (1,9)	8 (7,3)	18 (16,7) ^{б, г}
PGA: Чисто/минимално	6 (11,3)	33 (30,0)	79 (73,1) ^{a, б}

^a p<0,001 адалимумаб спр. плацебо

^б p<0,001 адалимумаб спр. метотрексат

^в p<0,01 адалимумаб спр. плацебо

^г p<0,05 адалимумаб спр. метотрексат

В проучване I на псориазис, 28% от пациентите, които са респондери с PASI 75 и са рандомизирани отново за получаване на плацебо на седмица 33, в сравнение с 5%, продължаващи на адалимумаб, p<0,001, са получили „загуба на адекватен отговор” (PASI скор след седмица 33 и на или преди седмица 52, водещ до <PASI 50 отговор по отношение на изходното ниво с минимално повишение от 6 точки на PASI скор по отношение на седмица 33). Съответно 38% (25/66) и 55% (36/66) от пациентите, загубили адекватния отговор след повторното рандомизиране за получаване на плацебо които след това са се включили в откритото продължение на клиничното изпитване, са възстановили PASI 75 отговор след 12 и 24 седмици от повторното лечение.

Общо 233 респондери с PASI 75 на седмица 16 и седмица 33 са получили непрекъснатата терапия с адалимумаб за 52 седмици в проучване I и са продължили с открито лечение с адалимумаб в откритото продължение на клиничното изпитване. Честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто” или „минимално” при тези пациенти е съответно 74,7% и 59,0% след още 108 седмици открита терапия (общо 160 седмици). В един анализ, в който всички пациенти, отпаднали от проучването поради нежелани събития или липса на ефикасност, или които са повишили дозата, се считат за нереспондери, честотата на отговор PASI 75 и PGA „чисто” или

„минимално“ при тези болни е съответно 69,6% и 55,7% след допълнителни 108 седмици на открита терапия (общо 160 седмици).

Общо 347 стабилни респондери участват в оценката на оттегляне от терапията и повторно лечение в открито продължение на проучването. По време на периода на оттегляне симптомите на псориазиса се възобновяват с времето, с медиана на време до рецидива (понижаване на PGA до „умерен“ или „влошаване“) от приблизително 5 месеца. Никой от тези пациенти не е получил ребаунд ефект по време на периода на оттегляне. Общо 76,5% (218/285) от пациентите, които са включени в периода на повторно лечение, имат отговор PGA „чисто“ или „минимално“ след 16 седмици на повторно лечение, независимо дали са имали рецидив по време на оттеглянето (съответно 69,1% [123/178] и 88,8% [95/107] при пациентите със и без рецидив по време на периода на оттегляне). По време на повторното лечение е наблюдаван профил на безопасност, подобен на този преди оттеглянето.

Отбелязва се значимо подобрене от изходното ниво на седмица 16 в сравнение с плацебо (проучвания I и II) и с MTX (проучване II) в DLQI (Dermatology Life Quality Index). В проучване I, подобренето на физическата и психическата компонента на сборните скорове на SF-36 също е значимо в сравнение с плацебо.

В открито продължение на проучването при пациентите с увеличение на дозата от 40 mg през седмица до 40 mg седмично, поради PASI отговор под 50%, 26,4% (92/349) и 37,8% (132/349) от болните достигат PASI 75 отговор съответно на седмица 12 и 24.

Проучване III на псориазис (REACH) сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 72 пациенти с умерен до тежък хроничен плакaten псориазис в комбинация с псориазис на ръцете и/или стъпалата. Пациентите са получили начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 16 седмици. На седмица 16, статистически значимо, по-голям процент от пациентите, получили адалимумаб, са достигнали „чист“ или „почти чист“ PGA отговор, за ръцете и/или стъпалата, в сравнение с пациенти, получили плацебо (30,6% спрямо 4,3%, съответно [$P = 0,014$]).

Проучване IV на псориазис сравнява ефикасността и безопасността на адалимумаб спрямо плацебо при 217 възрастни пациенти с умерен до тежък псориазис на ноктите. Пациентите са получили начална доза 80 mg адалимумаб, последвана от 40 mg през седмица (с начало една седмица след началната доза) или плацебо в продължение на 26 седмици, последвано от открита терапия с адалимумаб за още 26 седмици. Оценките на псориазис на ноктите включват Модифициран индекс на тежест при псориазис на ноктите (Modified Nail Psoriasis Severity Index, mNAPSI), обща оценка на лекаря при псориазис на ноктите на ръцете (Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis, PGA-F) и Индекс на тежест при псориазис на ноктите (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI) (вж. Таблица 16). адалимумаб показва ползи по отношение на лечението на псориазис на ноктите при пациенти с различна степен на засягане на кожата ($BSA \geq 10\%$ (60% от пациентите) и $BSA < 10\%$ и $\geq 5\%$ (40% от пациентите)).

Таблица 16
Ps Проучване IV - резултати за ефикасност на седмици 16, 26 и 52

Крайна точка	Седмица 16 Плацебо-контролирано		Седмица 26 Плацебо-контролирано		Седмица 52 Открито
	Плацебо N=108	Адалиму- маб 40 mg през седмица N=109	Плацебо N=108	Адалиму- маб 40 mg през седмица N=109	Адалиму- маб 40 mg през седмица N=80
$\geq$ mNAPSI 75 (%)	2,9	26,0 ^a	3,4	46,6 ^a	65,0
PGA-F чисто/минимално и $\geq$ 2-степен на подобрене (%)	2,9	29,7 ^a	6,9	48,9 ^a	61,3
Обща промяна в проценти на псориазис на ноктите на ръцете, NAPSI (%)	-7,8	-44,2 ^a	-11,5	-56,2 ^a	-72,2

^a $p < 0,001$, адалимумаб спрямо плацебо

Пациенти, лекувани с адалимумаб са показали статистически значимо подобрене на седмица 26 в сравнение с плацебо при DLQI.

Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Адалимумаб е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на индукционно и поддържащо лечение с дози, в зависимост от телесното тегло (< 40 kg или ≥ 40 kg) при 192 педиатрични участници на възраст между 6 и 17 години (включително), с умерена до тежка болест на Crohn (CD), определена като индекс на активността на болестта на Crohn при педиатрични пациенти (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) със скор > 30 . При участниците е трябвало да липсва отговор към конвенционалната терапия на CD (включително кортикостероиди, и/или имуномодулатор) за CD. Също така, участниците може вече да са загубили отговор или да имат непоносимост към инфликсимаб.

Всички участници получават отворено индукционно лечение в доза, въз основа на изходното си телесно тегло: 160 mg в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 за участници ≥ 40 kg и 80 mg и 40 mg съответно за тези < 40 kg.

В седмица 4, участниците са рандомизирани 1:1, въз основа на телесното си тегло или по време на ниската доза или по време на стандартната доза на поддържащата схема, както е показано в таблица 17.

Таблица 17
Поддържаща схема

Тегло на пациента	Ниска доза	Стандартна доза
< 40 kg	10 mg през седмица	20 mg през седмица
≥ 40 kg	20 mg през седмица	40 mg през седмица

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия в седмица 26, определена като PCDAI скор ≤ 10 .

Стойностите на процентите на клинична ремисия и клиничен отговор (определени като намаление в PCDAI скор с най-малко 15 точки от изходно ниво) са представени в таблица 18. Процентите на пациентите, прекратили кортикостероидите или имуномодулаторите са представени в таблица 19.

Таблица 18
Педиатрично проучване на CD
PCDAI клинична ремисия и отговор

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица N = 93	Ниска доза 20/10 mg през седмица N = 95	p стойност*
Седмица 26			
Клинична ремисия	38,7%	28,4%	0,075
Клиничен отговор	59,1%	48,4%	0,073
Седмица 52			
Клинична ремисия	33,3%	23,2%	0,100
Клиничен отговор	41,9%	28,4%	0,038

* p стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза

Таблица 19
Педиатрично проучване на CD
Прекратяване на кортикостероиди или имуномодулатори и ремисия на фистулата

	Стандартна доза 40/20 mg през седмица	Ниска доза 20/10 mg през седмица	p стойност¹
Прекратили кортикостероидите	N= 33	N=38	
Седмица 26	84,8%	65,8%	0,066
Седмица 52	69,7%	60,5%	0,420
Прекратили имуномодулаторите²	N=60	N=57	
Седмица 52	30,0%	29,8%	0,983
Фистулна ремисия³	N=15	N=21	
Седмица 26	46,7%	38,1%	0,608
Седмица 52	40,0%	23,8%	0,303

¹ p стойност за Стандартната доза *спрямо* Ниската доза.

² Имуносупресиращата терапия може да бъде преустановена само в седмица 26 или след нея по преценка на изследователя, ако пациентът изпълнява критерия за клиничен отговор

³ определена като затваряне на всички фистули, които са първоначално установени за поне 2 последователни визити след изходно ниво

Статистически значимо повишаване (подобрене) от изходно ниво до седмица 26 и 52 е наблюдавано в индекса на телесната маса и скоростта на растеж и за двете терапевтични групи.

Статистически и клинично значимо подобрене от изходното ниво е било също наблюдавано и в двете терапевтични групи относно параметрите за качеството на живот (включително IMPACT III).

Сто пациенти (n=100) от педиатричното проучване на CD са продължили в дългосрочно, отворено продължение на проучването. След 5-годишна терапия с адалимумаб 74,0% (37/50) от останалите в проучването 50 пациенти са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия, а 92,0% (46/50) от пациентите — с клиничен отговор според PCDAI.

Болест на Crohn при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени при над 1 500 пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. Съпътстващо са допускани постоянни дози от аminosалицилати, кортикостероиди и/или имуномодулиращи средства и 80% от пациентите са продължили да получават най-малко едно от тези лекарства.

Индукцирането на клинична ремисия (дефинирана като CDAI < 150) е оценено в две проучвания, проучване I на CD (CLASSIC I) и проучване II на CD (GAIN). В проучване I на CD, 299 нелекувани с TNF-антагонист пациенти са рандомизирани в една от четирите терапевтични групи; плацебо в седмици 0 и 2, 160 mg адалимумаб в седмица 0 и 80 mg в седмица 2, 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2 и 40 mg в седмица 0 и 20 mg в седмица 2. В проучване II на CD, 325 пациенти, които са загубили отговора или имат непоносимост към инфликсимаб, са рандомизирани да получават или 160 mg адалимумаб в седмица 0 и 80 mg в седмица 2 или плацебо в седмици 0 и 2. Първично неотговорилите са изключени от проучванията и следователно тези пациенти не са оценявани след това.

Поддържането на клинична ремисия е оценено в проучване III на CD (CHARM). В проучване III на CD, 854 пациенти са получили отворено 80 mg в седмица 0 и 40 mg в седмица 2. В седмица 4 пациентите са рандомизирани на 40 mg на всяка втора седмица, 40 mg на всяка седмица, или плацебо с обща продължителност на проучването 56 седмици. Пациентите с клиничен отговор (намаление на CDAI $\geq$ 70) в седмица 4 са стратифицирани и анализирани отделно от тези без клиничен отговор в седмица 4. Кортикостероиди конуса е разрешено след седмица 8.

В таблица 20 са представени индукцията на ремисия и честотите на отговора в проучване I на CD и проучване II на CD.

Таблица 20
Индукция на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Проучване I на CD: пациенти, нелекувани с инфликсимаб			Проучване II на CD: пациенти, лекувани с инфликсимаб	
	Плацебо N=74	Адалимумаб 80/40 mg N=75	Адалимумаб 160/80 mg N=76	Плацебо N=166	Адалимумаб 160/80 mg N=159
Седмица 4					
Клинична ремисия	12%	24%	36%*	7%	21%*
Клиничен отговор (CR-100)	24%	37%	49%**	25%	38%**

Всички p-стойности са чифтни сравнения на съотношенията адалимумаб спрямо плацебо

* p < 0,001

** p < 0,01

Сходни честоти на ремисиите са наблюдавани за водещите до индукция схеми на прилагане от 160/80 mg и 80/40 mg до седмица 8, а нежеланите събития са наблюдавани по-често в групата, приемала 160/80 mg.

В седмица 4 на проучване III на CD, при 58% (499/854) от пациентите има клиничен отговор и те са оценени при първичния анализ. От тези с клиничен отговор в седмица 4, 48% са с предходна експозиция на други TNF-антагонисти. Поддържането на ремисията и честотите на отговора са представени в таблица 21. Резултатите за клинична ремисия са останали относително постоянни, независимо от предходната експозиция на TNF-антагонист.

Свързаните със заболяването хоспитализации и хирургически намеси са статистически значимо по-малко при адалимумаб, в сравнение с плацебо в седмица 56.

Таблица 21
Поддържане на клинична ремисия и отговор
(процент пациенти)

	Плацебо	40 mg Адалимумаб през седмица	40 mg Адалимумаб всяка седмица
Седмица 26	N=170	N=172	N=157
Клинична ремисия	17%	40%*	47%*
Клиничен отговор (CR-100)	27%	52%*	52%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	3% (2/66)	19% (11/58)**	15% (11/74)**
Седмица 56	N=170	N=172	N=157
Клинична ремисия	12%	36%*	41%*
Клиничен отговор (CR-100)	17%	41%*	48%*
Пациенти в свободна от стероиди ремисия за ≥ 90 дни ^a	5% (3/66)	29% (17/58)*	20% (15/74)**

* $p < 0,001$ за чифтните сравнения на процентите на адалимумаб *спрямо* плацебо

** $p < 0,02$ за чифтните сравнения на процентите на адалимумаб *спрямо* плацебо

^a от пациентите, получаващи кортикостероиди на изходното ниво

При пациентите, които нямат отговор в седмица 4, 43% от пациентите на поддържащо лечение с адалимумаб отговарят до седмица 12, в сравнение с 30% от пациентите на поддържаща терапия с плацебо. Тези резултати предполагат, че за някои пациенти, при които няма отговор до седмица 4 има положителен ефект от продължителната поддържаща терапия през седмица 12. Терапията, продължила повече от 12 седмици, не води до значимо по-голям брой отговори (вж. точка 4.2).

117 от 276 пациенти от проучване I на CD и 272 от 777 пациенти от проучвания II и III на CD са проследени в продължение най-малко на 3-годишна открита терапия с адалимумаб. 88 и 189 пациенти, съответно, са продължили да бъдат в състояние на клинична ремисия. Клиничният отговор (CR-100) е задържан, съответно, при 102 и 233 пациенти.

Качество на живот

В проучване I на CD и проучване II на CD, статистически значимо подобрение в общия скор от болест-специфичния въпросник за възпалителна болест на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ) е достигнато в седмица 4 при пациентите, рандомизирани на адалимумаб 80/40 mg и 160/80 mg, в сравнение с плацебо, както и в седмици 26 и 56 на проучване III на CD при групите, лекувани с адалимумаб в сравнение с групата на плацебо.

Увеит при педиатрични пациенти

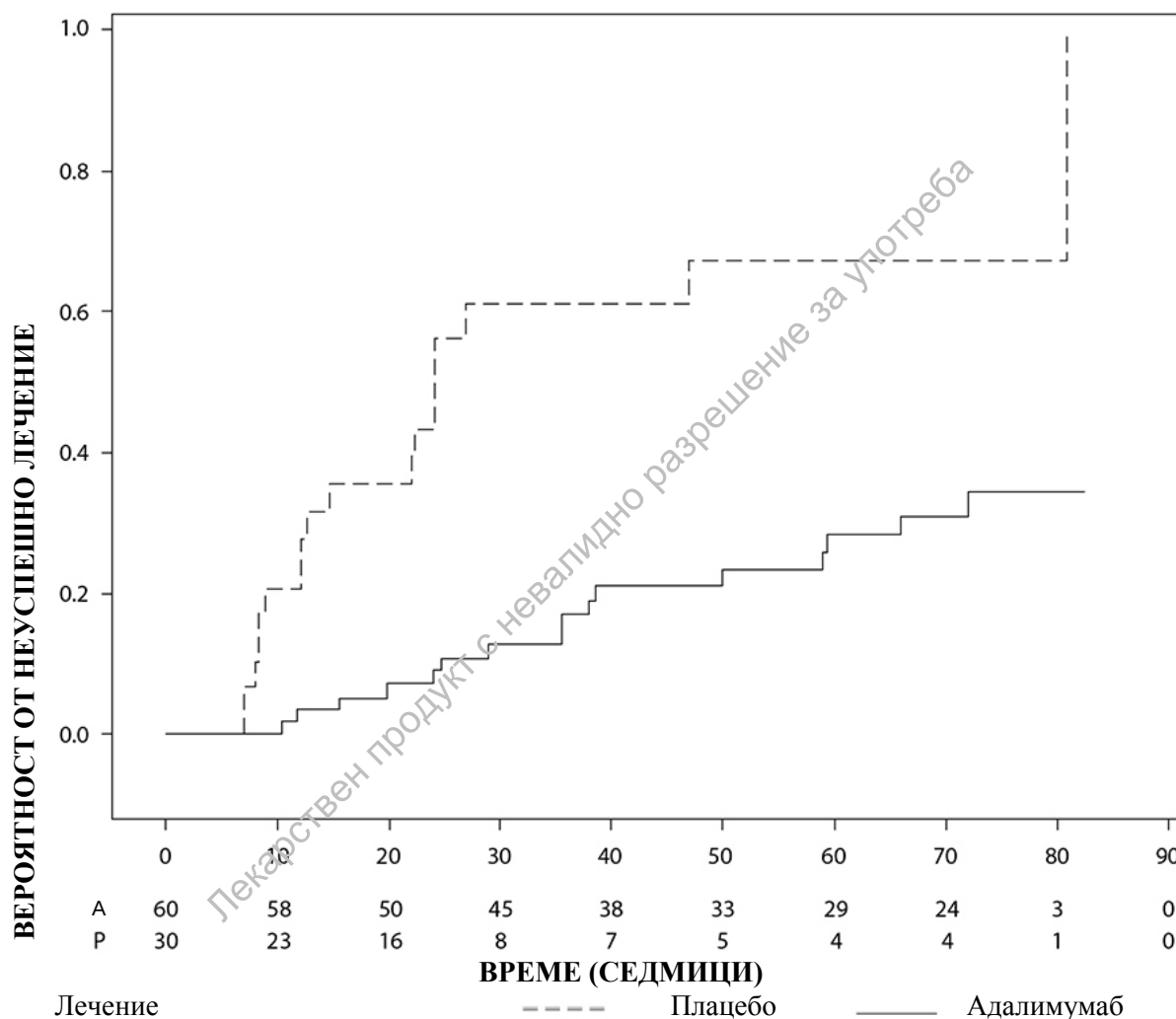
Безопасността и ефикасността на адалимумаб са оценени в рандомизирано, двойнослепо, контролирано проучване при 90 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години с активен неинфекциозен преден увеит, свързан с ЮИА, които са били неподатливи на лечение с метотрексат най-малко 12 седмици. Пациентите са приемали плацебо или 20 mg адалимумаб (ако < 30 kg) или 40 mg адалимумаб (ако ≥ 30 kg) през седмица в комбинация с основната си доза метотрексат.

Първичната крайна точка е "времето до неуспех от лечението". Критериите, определящи неуспеха от лечението, са влошаване или продължително неповлияване на очното възпаление, частично подобрение с развитие на други продължителни съпътстващи заболявания на очите или влошаване на съпътстващите очни заболявания, неразрешена употреба на съпътстващи лекарства и преустановяване на лечението за продължителен период от време.

Клиничен отговор

Адалимуаб значително забавя времето до неуспех от лечението в сравнение с плацебо (вж. Фигура 1, $P < 0,0001$ от log rank тест). Медианата на времето до неуспех от лечението е 24,1 седмици при участници, лекувани с плацебо, докато медианата на времето до неуспех от лечението не е било възможно да се оцени за участници, лекувани с адалимуаб, тъй като по-малко от половината от тези участници са имали неуспех от лечението. Адалимуаб значително намалява риска от неуспех от лечението със 75% спрямо плацебо, както е показано от КР (коefficient на риска = 0,25 [95% ИД: 0,12, 0,49]).

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението при клинично проучване за педиатричен увеит



Забележка: P = плацебо (брой в риск); A = Адалимуаб (брой в риск).

Увеит при възрастни

Безопасността и ефикасността на адалимуаб са оценени при възрастни пациенти с неинфекциозен интермедиерен заден и панувеит, с изключение на пациенти с изолиран преден увеит, при две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (UV I и II). Пациентите са получавали плацебо или адалимуаб в начална доза 80 mg, последвана от 40 mg през седмица, започвайки една седмица след началната доза. Разрешени са били съпътстващи установени дози от един небиологичен имуносупресор.

Проучване UV I оценява 217 пациенти с активен увеит, въпреки лечение с кортикостероиди (перорално приеман преднизон, в доза от 10 до 60 mg дневно). Всички пациенти са получили 2-седмична стандартна доза преднизон 60 mg дневно при включване в проучването, последвана

от задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно прекратяване на кортикостероидното лечение до седмица 15.

Проучване UV II оценява 226 пациенти с неактивен увеит, изискващ хронично лечение с кортикостероиди (преднизон през устата, 10 до 35 mg/ден), за да се контролира тяхното заболяване. Впоследствие пациентите са преминали на задължителна схема на намаляване на дозата, с пълно спиране на кортикостероидното лечение до седмица 19.

Първичната крайна точка за ефикасност при двете проучвания е „времето до неуспех от лечението“. Неуспехът от лечението се определя като многокомпонентен резултат, базиран на възпалителни хориоретинални и/или възпалителни лезии на съдовете на ретината лезии, степен на възпаление на предната очна камера (АС), степен на влошена прозрачност на стъкловидното тяло (VН) и най-добре коригираната зрителна острота (BCVA).

Клиничен отговор

Резултатите от двете проучвания показват статистически значимо намаляване на риска от неуспех на лечението при пациенти, лекувани с адалимумаб, спрямо пациентите, получаващи плацебо (вж. Таблица 22). И двете проучвания показват ранен и траен ефект на адалимумаб по отношение на степента на неуспех от лечението спрямо плацебо (вж. Фигура 2).

Таблица 22
Време до неуспех от лечението при проучвания UV I и UV II

Анализ Лечение	N	Неуспех N (%)	Медиана на времето до неуспех (месеци)	KP ^a	ID 95% за KP ^a	p-стойност ^b
Време до неуспех от лечението на или след седмица 6 в проучване UV I						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	107	84 (78,5)	3,0	--	--	--
Адалимумаб	110	60 (54,5)	5,6	0,50	0,36, 0,70	< 0,001
Време до неуспех от лечението на или след седмица 2 в проучване UV II						
Първичен анализ (ITT)						
Плацебо	111	61 (55,0)	8,3	--	--	--
Адалимумаб	115	45 (39,1)	NE ^b	0,57	0,39, 0,84	0,004

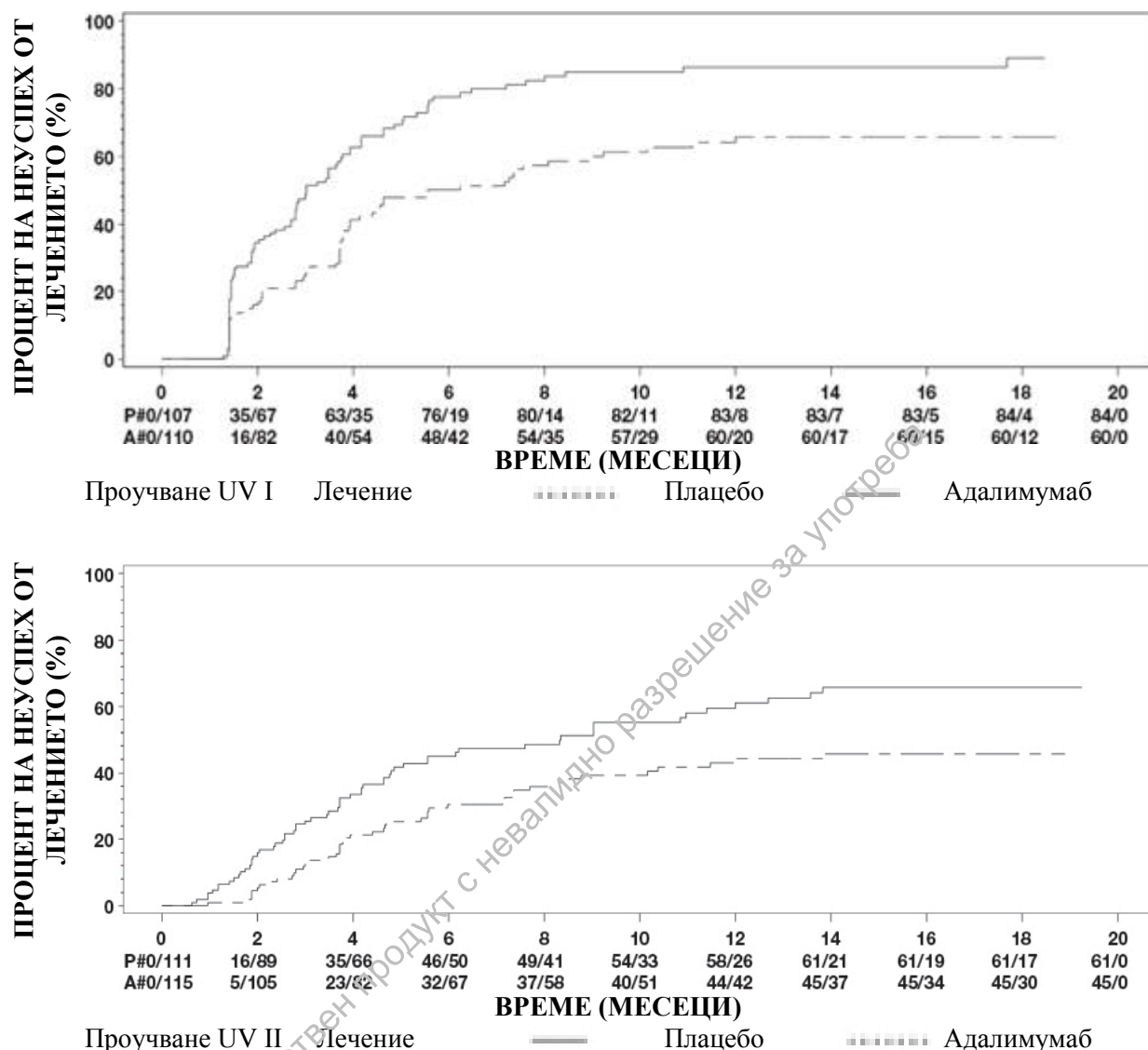
Забележка: Неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или в или след седмица 2 (проучване UV II) се брои като събитие. Отпадналите поради причини, различни от неуспех от лечението, са отсявани в момента на отпадане.

^a KP (коефициент на риска) за адалимумаб спрямо плацебо от пропорционалните регресионни рискове с отчитане на лечението като фактор.

^b Двустранна p-стойност от log-rank тест.

^в NE = не може да се определи. По-малко от половината от рисковите участници са имали събитие.

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier, обобщаващи времето до неуспех от лечението в или след седмица 6 (проучване UV I) или седмица 2 (проучване UV II)



Забележка: Р# = Плацебо (Брой събития/Брой в риск); А# = Адалимумаб (Брой събития/Брой в риск).

При проучване UV I са наблюдавани статистически значими разлики в полза на адалимумаб в сравнение с плацебо за всеки компонент на терапевтичния неуспех. При проучване UV II са наблюдавани статистически значими разлики само по отношение на зрителната острота, а останалите компоненти, като цифри, са в полза на адалимумаб.

От 417 участници, включени в неконтролираното, дългосрочно продължение на проучванията UV I и UV II, 46 участници се считат за неподходящи за участие (напр. развили са вторични усложнения на диабетна ретинопатия, поради операция за катаракта или витректомия) и са изключени от първичния анализ за ефикасност. От останалите 371 пациенти, 276 годни за оценка пациенти са достигнали 78 седмици на открито лечение с адалимумаб. На базата на подхода за наблюдавани данни, 222 (80,4%) са в ремисия (липсват активни възпалителни лезии, АС клетки степен $\leq 0,5+$, VН степен $\leq 0,5+$), които приемат кортикостероид с доза $\leq 7,5$ mg дневно и 184 (66,7 %) са в ремисия без прием на стероиди. BCVA или се подобрява или се поддържа (влошаване с < 5 букви) при 88,4% от очите на седмица 78. Сред пациентите, които прекратяват участието си преди седмица 78, 11% са прекратили поради нежелани събития, а 5% - поради недостатъчен отговор към лечението с адалимумаб.

Качество на живот

Отчетените от пациентите резултати по отношение на функции, свързани със зрението, са измерени с помощта на NEI VFQ-25 и в двете клинични проучвания. Адалимумаб има числено превъзходство в по-голямата част от междинните скорове, със статистически значими средни разлики за общо зрение, болка в окото, близко виждане, психично здраве и общ резултат в проучването UV I, както и за общо зрение и психично здраве в проучването UV II. Ефектите, свързани със зрението не са с числено изражение в полза на адалимумаб по отношение на цветното виждане в проучването UV I, както и за цветното виждане, периферното зрение и близкото виждане в проучването UV II.

Имуногенност

По време на лечението с адалимумаб могат да се образуват анти-адалимумаб антитела. Образоването на анти-адалимумаб антитела се свързва с повишения клирънс и намалената ефикасност на адалимумаб. Няма явна взаимовръзка между наличието на анти-адалимумаб антитела и възникването на нежелани събития.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания, които са реферирани към лекарствен продукт, съдържащ адалимумаб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при улцерозен колит, гноен хидраденит и неинфекциозен увеит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След подкожно приложение на 24 mg/m^2 (до максимум 40 mg) през седмица при пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (ЮИА) на възраст от 4 до 17 години средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние (измерени от седмица 20 до 48) са били $5,6 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (102% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $10,9 \pm 5,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (47,7% CV) при съпътстващо приложение на метотрексат.

При пациенти с полиартикуларен ЮИА, които са на възраст $2 < 4$ години или на възраст 4 години и повече, с тегло $< 15 \text{ kg}$, лекувани с адалимумаб 24 mg/m^2 , средните най-ниски серумни концентрации на адалимумаб в стационарно състояние са били $6,0 \pm 6,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (101% CV) при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $7,9 \pm 5,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (71,2% CV) при съпътстващо лечение на метотрексат.

След приложението на 24 mg/m^2 (до максимум 40 mg) подкожно през седмица на пациенти с артрит, свързан с ентезит, на възраст от 6 до 17 години средните минимални стационарни серумни концентрации на адалимумаб (стойности, измерени на седмица 24) са $8,8 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при адалимумаб без съпътстващо приложение на метотрексат и $11,8 \pm 4,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ при съпътстващо приложение на метотрексат.

След приложението на $0,8 \text{ mg/kg}$ (до максимално 40 mg) подкожно през седмица на педиатрични пациенти с хроничен плакатен псориазис средната $\pm \text{SD}$ равновесна минимална концентрация на адалимумаб е приблизително $7,4 \pm 5,8 \text{ } \mu\text{g/ml}$ (79% CV).

При педиатрични пациенти с умерена до тежка CD, индукционната доза адалимумаб е съответно $160/80 \text{ mg}$ или $80/40 \text{ mg}$ в открито проучване в седмици 0 и 2, в зависимост от граничната стойност на телесното тегло от 40 kg . В седмица 4, пациентите са рандомизирани 1:1 или на стандартна доза ($40/20 \text{ mg}$ през седмица) или на ниска доза ($20/10 \text{ mg}$ през седмица) в групи на поддържащо лечение, базирани на телесното тегло. Средната стойност ($\pm \text{SD}$) на най-

ниските концентрации на серумния адалимумаб, постигнати в седмица 4 са $15,7 \pm 6,6 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $\geq 40 \text{ kg}$ (160/80 mg) и $10,6 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ за пациенти $< 40 \text{ kg}$ (80/40 mg).

При пациентите, които са останали на рандомизираната си терапия, средните стойности ($\pm\text{SD}$) на най-ниските концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били $9,5 \pm 5,6 \mu\text{g/ml}$ за групата на стандартна доза и $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ за групата на ниска доза. Средните най-ниски концентрации са се задържали при пациентите, които са продължили да приемат лечение с адалимумаб през седмица в продължение на 52 седмици. При пациентите, при които дозата се е увеличила от схема на прилагане през седмица до ежеседмична схема на прилагане, средните ($\pm\text{SD}$) серумни концентрации на адалимумаб в седмица 52 са били $15,3 \pm 11,4 \mu\text{g/ml}$ (40/20 mg, седмично) и $6,7 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (20/10 mg, седмично).

Експозицията на адалимумаб при педиатрични пациенти с увеит се прогнозира с помощта на популационно фармакокинетично моделиране и симулация на базата на фармакокинетика, определена при другите показания при други педиатрични пациенти (детски псориазис, ювенилен идиопатичен артрит, болест на Crohn при педиатрични пациенти и артрит, свързан с ентезит). Няма данни за клинична експозиция при прилагане на натоварваща доза при деца под 6 години. Прогнозните експозиции показват, че при отсъствие на метотрексат, натоварващата доза може да доведе до първоначално повишаване на системната експозиция.

Връзка експозиция-отговор при педиатричната популация

На базата на данни от клиничните изпитвания при пациенти с ЮИА (pJA и ERA), е установена връзката експозиция-отговор между плазмените концентрации и отговора по PedACR 50. Установената плазмена концентрация на адалимумаб, при която съществува половината от максималната вероятност за поява на отговор по PedACR 50 (EC50) е била $3 \mu\text{g/ml}$ (95% CI: 1-6 $\mu\text{g/ml}$).

Връзка експозиция-отговор между концентрацията на адалимумаб и ефикасността при педиатрични пациенти с тежък хроничен плакетен псориазис е установена за PASI 75 и PGA, съответно - чисто или минимално. PASI 75 и PGA - чисто или минимално нарастват с нарастването на концентрациите на адалимумаб, и двата при сходна видима EC50 от приблизително $4,5 \mu\text{g/ml}$ (съответно 95% CI 0,4-47,6 и 1,9-10,5).

Възрастни

След подкожно приложение на единична доза 40 mg, абсорбцията и разпределението на адалимумаб са бавни, като пиковите плазмени концентрации се достигат около 5 дни след приложението. Абсолютната средна бионаличност на адалимумаб, определена от трите проучвания след единична подкожна доза 40 mg, е била 64%. След единично интравенозно приложение на дози от 0,25 до 10 mg/kg, концентрациите са били пропорционални на дозата. След дози от 0,5 mg/kg (~40 mg), клирънсът е вариал от 11 до 15 ml/час, обемът на разпределение (V_{ss}) е вариал между 5 и 6 литра, а средното крайно време на полуживот е било около две седмици. Концентрацията на адалимумаб в синовиалната течност на няколко пациенти с ревматоиден артрит е вариала от 31 до 96% от тази в серума.

След подкожно приложение на 40 mg адалимумаб през седмица при възрастни с ревматоиден артрит (РА), средните най-ниски концентрации в стационарно състояние са били около $5 \mu\text{g/ml}$ (без съпътстващо приложение на метотрексат) и съответно 8 до $9 \mu\text{g/ml}$ (при съпътстващо приложение на метотрексат). Най-ниските серумни нива на адалимумаб в стационарно състояние се повишават приблизително пропорционално на дозата след подкожно инжектиране на 20, 40 и 80 mg през седмица или всяка седмица.

При възрастни пациенти с псориазис по време на монотерапия с адалимумаб 40 mg през седмица, средната равновесна минимална концентрация е $5 \mu\text{g/ml}$.

При пациенти с болестта на Crohn натоварващата доза 80 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 40 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на

серумния адалимумаб от приблизително 5,5 µg/ml по време на индукционния период. Натоварваща доза 160 mg адалимумаб през седмица 0, последвана от 80 mg адалимумаб през седмица 2, постига средна равновесна концентрация на серумния адалимумаб от приблизително 12 µg/ml по време на индукционния период. При пациенти с болестта на Crohn, приемали поддържаща доза 40 mg адалимумаб през седмица, се наблюдават средни равновесни нива от около 7 µg/ml.

При пациенти с увеит натоварваща доза 80 mg адалимумаб на седмица 0, следвана от 40 mg адалимумаб през седмица, започвайки от седмица 1, води до средни концентрации в стационарно състояние от приблизително 8 до 10 µg/ml.

С помощта на популационно фармакокинетично и фармакокинетично/фармакодинамично моделиране и симулация е прогнозирано, че експозицията на адалимумаб и ефикасността при пациенти, лекувани с 80 mg през седмица, са сравними с тези при пациенти, приемали 40 mg всяка седмица (включително възрастни пациенти с РА, ГХ, УК, БК или псориазис, юноши с ГХ и педиатрични пациенти ≥ 40 kg с БК).

Елиминиране

Популационните фармакокинетични анализи на данни от над 1 300 пациенти с РА, показват тенденция за явно по-висок клирънс на адалимумаб с повишаване на телесното тегло. След коригиране на разликите за телесно тегло се установява, че възрастта и полът изглежда имат минимален ефект върху клирънса на адалимумаб. Наблюдавано е, че серумните нива на свободния адалимумаб (несвързания с анти-адалимумаб антитела, ААА) са по-ниски при пациенти с измерими анти-адалимумаб антитела (ААА).

Чернодробно или бъбречно увреждане

Адалимумаб не е проучван при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на проучванията за токсичност при единично прилагане, токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

При дългоопашати макаци е проведено проучване на токсичността върху ембрио-феталното/перинаталното развитие в дози 0,30 и 100 mg/kg (9-17 маймуни/група), което не е установило вредности за плода, дължащи се на адалимумаб. Поради липсата на подходящи модели за антитяло с ограничена кръстосана реактивност към TNF на гризачите и развитието на неутрализиращи антитела при гризачите, не са проведени нито проучвания за канцерогенност на адалимумаб, нито стандартна оценка на фертилитета и постнаталната токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Манитол
Натриев хлорид
Лимонена киселина монохидрат
Натриев цитрат
Полисорбат 80
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Kromeuа 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба може да се съхранява при температура до максимум 25°C за период до 14 дни. Флаконът трябва да бъде защитен от светлина и да се изхвърли, ако не се използва в рамките на 14-дневния период.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Kromeuа 40 mg инжекционен разтвор за педиатрична употреба във флакон за еднократна употреба

0,8 ml разтвор във флакон (стъкло тип I), снабден с гумена запушалка (синтетична гума) и алуминиева обкатка.

Всяка кутия съдържа 1 флакон, 1 стерилна спринцовка, 1 стерилна игла, 1 адаптор за флакона и 2 тампона, напоени със спирт.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

2 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на уебсайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Merck Serono S.A.
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Chemin du Fenil
Zone Industrielle B
1804 Corsier-sur-Vevey
Швейцария

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Австрия

Merck Serono S.p.a.
Via delle Magnolie 15
Loc. frazione Zona Industriale
70026 - Modugno (BA)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Напомнящите карти на пациента (за възрастни и педиатрични пациенти) съдържат следните важни елементи:

- инфекции, включително туберкулоза
- рак
- проблеми с нервната система
- ваксинации

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кромеуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, манитол, натриев хлорид, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени спринцовки
2 тампона, напоени със спирт
6 предварително напълнени спринцовки
6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение
Само за еднократна употреба

Отворете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовката в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1357/002
EU/1/19/1357/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kromea 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

СПРИНЦОВКА/ЕТИКЕТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kromea 40 mg инжекция
адалимуаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Кромеуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
адалимуаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една предварително напълнена писалка от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимуаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, манитол, натриев хлорид, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
2 предварително напълнени писалки
2 тампона, напоени със спирт
6 предварително напълнени писалки
6 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение
Само за еднократна употреба

Отворете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Вижте листовката за други възможности за съхранение.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1357/003
EU/1/19/1357/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kromea 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kromea 40 mg инжекция
адалимуаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,8 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kromea 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба
адалимумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 0,8 ml съдържа 40 mg адалимумаб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, манитол, натриев хлорид, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон

1 стерилна спринцовка

1 стерилна игла

1 адаптор за флакона

2 тампона, напоени със спирт

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Подкожно приложение

Всеки компонент е само за еднократна употреба.

Отворете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1357/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Kromea 40 mg/0,8 ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kromea 40 mg/0,8 ml инжекция
адалимуаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

40 mg/0,8 ml

6. ДРУГО

Само за еднократна употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка адалимуаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Kromeуа и по време на лечението с Kromeуа. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната поставена Ви (на Вашето дете) инжекция Kromeуа.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kromeуа и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kromeуа
3. Как да използвате Kromeуа
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kromeуа
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

1. Какво представлява Kromeуа и за какво се използва

Kromeуа съдържа активното вещество адалимуаб, лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на Вашето тяло.

Kromeуа е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориазис
- болест на Крон
- улцерозен колит
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Kromeуа, адалимуаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в тялото.

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Kromeуа блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Kromeуа се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Kromeуа за лечение на ревматоидния артрит.

Kromeуа се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Kromeуа може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Kromeуа се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Kromeуа може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено за първи път се появяват в детството.

Kromeуа се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. На пациентите първоначално може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на пациентите ще бъде назначен Kromeуа за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Kromeуа се използва за лечение на тези заболявания при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан Kromeуа.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Kromeуа се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Kromeуа може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Kromeуа се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. Kromeуа се използва също и за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които лекарствата, прилагани върху кожата и лечението с ултравиолетова светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Kromeуа се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Kromeуа за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Kromeуа се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписан Kromeуа.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Kromeуа действа като намалява това възпаление.

Kromeуа се използва за лечение на:

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kromeуа

Не използвайте Kromeуа

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (натравяне на кръвта) или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции свързани с отслабнала имунна система). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и

предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Kromeуа.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Kromeуа и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Kromeуа. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Kromeуа можете да развиете по-лесно инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са намалени. Тези инфекции може да бъдат по-сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни инфекциозни агенти и сепсис (натравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Kromeуа.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Kromeуа. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте имали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Инфекция при пътуване/повтаряща се инфекция

- Информирайте Вашия лекар, ако сте живели или пътували в райони, където често се срещат гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Адалимумаб може повторно да активира HBV инфекция при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекция може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Kromeуа. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Kromeуа. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че приемате Kromeуа. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Kromeуа.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което повлиява изолиращия слой около нервите, като мултиплена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Kromeуа. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се дават по време на лечението с Kromeуа в случай, че причиняват инфекции. Консултирайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, по възможност, на децата да бъдат приложени всички планирани за възрастта им ваксини преди започване на лечението с Kromeуа. Ако приемате Kromeуа, докато сте бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на инфекция, до около пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Kromeуа по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Kromeуа, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, посиняване, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, или посинявате или кървите много лесно, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагачи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден

артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Kromeуа, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Kromeуа.

- Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагачи адалимумаб. Ако по време на или след лечение се появят нови зони с увредена кожа или ако съществуващи белези или увредени зони променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокатор на TNF α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α -блокатор е подходящо за Вас.
- В редки случаи лечението с Kromeуа може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксинации: по възможност на децата трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Kromeуа.
- Не прилагайте Kromeуа при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка от 40 mg или предварително напълнената писалка от 40 mg, ако са препоръчани дози различни от 40 mg.

Други лекарства и Kromeуа

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Kromeуа може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматоидни средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Kromeуа не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинацията на адалимумаб, както и други TNF-антагонисти и анакинра или абатацепт не се препоръчва, поради възможния повишен риск от инфекции, вкл. сериозни инфекции и други потенциални фармакологични инфекции. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Препоръчва се да избягвате забременяване и трябва да използвате адекватна контрацепция, докато използвате Kromeуа и за поне 5 месеца след последната инжекция Kromeуа. Ако забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Кromeуа трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.

Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.

Кromeуа може да се използва по време на кърмене.

Ако приемате Кromeуа по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на Кromeуа по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация, вижте точката за ваксиниране).

Шофиране и работа с машини

Кromeуа повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Кromeуа може да се появи световъртеж (вертиго) и нарушение на зрението.

Кromeуа съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml, което означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Кromeуа

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Кromeуа се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Пациенти, при които трябва да се приложи доза по-малка от 40 mg, трябва да използват опаковката флакон от 40 mg Кromeуа.

Препоръчителните дози Кromeуа за всяко от одобрените приложения са показани в следващата таблица.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, употребата на метотрексат продължава, докато използвате Kromea. Ако Вашият лекар реши, че метотрексат е неподходящ, Kromea може да бъде предписан самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат заедно с Вашето лечение с Kromea, Вашият лекар може да реши да Ви предпише Kromea 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст, с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg давани през седмица започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Kromea толкова дълго колкото Ви е казал Вашият лекар.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши от 4 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 40 mg, последвана от 40 mg една седмица по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 4 до 17-годишна възраст, с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	Начална доза 20 mg, последвана от 20 mg една седмица по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст, с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 160 mg (под формата на четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни) последвана от 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст, с тегло по-малко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (под формата на четири инжекции	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият

	от 40 mg в един ден или под формата на две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
--	---	---

Неинфекциозен увейт		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg), последвана от 40 mg през седмица започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Kromeуа толкова дълго колкото Ви е казал Вашият лекар.	Кортикостероиди или други лекарства, които влияят на имунната система могат да продължат да бъдат използвани, докато се използва Kromeуа. Kromeуа може също да бъде предписан и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която може да бъде прилагана една седмица преди започването на началната доза. Kromeуа се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло не по-малко от 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише също начална доза 80 mg, която може да бъде прилагана една седмица преди започването на обичайната доза. Kromeуа се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Kromeуа се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции как да инжектирате Kromeуа са предоставени в точка 7 “Инструкции за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kromeуа

Ако по невнимание сте инжектирали Kromeуа по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги носете със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Kromeуа

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Kromeуа веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Kromeуа

Решението да спрете да използвате Kromeуа трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Kromeуа.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако установите някой от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци до краката.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми с нерви като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- белези на рак на кожата като подутина или отворена възпалена незарастваща рана;
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кървене, бледост.

Следните нежелани реакции са наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);

- инфекции на половата система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (солидно подуване с кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кръвене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (натрупване на течност в тялото, което причинява набъбване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кръвене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;

- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак, вкл. рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често под формата на състояние наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия (увреждане на нерви);
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина);
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (натрупване на мазнини в чернодробни клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематодес (имунно заболяване, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гиле-Баре, състояние което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата (неестествен отвор в стената на червата);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на хепатит В инфекция;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив под формата на мехури);
- оток на лицето (подуване), свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаволилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често с летален изход);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост);

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Често (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта.

Нечесто (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kromeuа

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената кутия след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), предварително напълнената спринцовка Kromeуа може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена спринцовка **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато спринцовката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kromeуа

- Активното вещество е адалимумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, манитол, натриев хлорид, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Kromeуа и какво съдържа опаковката

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка се предлага като стерил, 0,8 ml бистър, безцветен разтвор на 40 mg адалимумаб.

Предварително напълнената спринцовка Kromeуа се предлага в стъклена спринцовка с предпазител на иглата и дръжки за захващане. Всяка опаковка съдържа 2 или 6 предварително напълнени спринцовки и 2 или 6 тампона, напоени със спирт.

Kromeуа може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Австрия

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за употреба

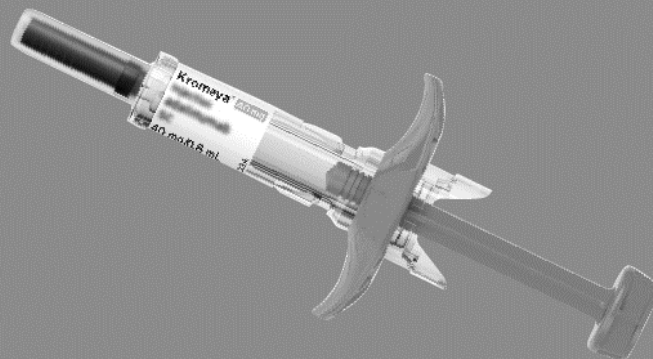
Уверете се, че сте прочели, разбрали и следвайте тези инструкции за употреба, преди да инжектирате Kromea. Вашият медицински специалист трябва да Ви покаже как да подготвите и инжектирате Kromea правилно с помощта на предварително напълнената спринцовка, преди да я използвате за първи път. Говорете с Вашия медицински специалист, ако имате някакви въпроси.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

7. Инструкции за употреба

Kromea[®]

Предварително напълнена
спринцовка за еднократна
употреба (адалимуаб) за
подкожна инжекция
40 mg



Забележка: изображенията са само с илюстративна цел

Прочетете внимателно целите инструкции, преди да използвате Вашата Kromea предварително напълнена спринцовка.

Важна информация

- Използвайте Kromea предварително напълнена спринцовка само ако Вашият медицински специалист Ви е обучил как да използвате предварително напълнената спринцовка правилно.
- Kromea е предварително напълнена спринцовка само за еднократна употреба.
- Kromea предварително напълнена спринцовка има прозрачен предпазител на иглата, който покрива иглата след като инжекцията е завършена.
- Не е позволено деца под 12-годишна възраст да се инжектират сами. Инжекцията трябва да се извършва от обучен възрастен.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка Kromea и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.
- **Не** разклащайте. Разклащането може да повреди предварително напълнената спринцовка и лекарството.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка Kromea, ако течността изглежда мътна или с променен цвят или има частици или люспи в нея. Течността трябва да е бистра и безцветна.
- **Не** се опитвайте да активирате прозрачния предпазител на иглата преди инжектиране.
- **Не** поставяйте пръстите си в отвора на прозрачния предпазител на иглата.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка Kromea, ако е била замразена или оставена на пряка слънчева светлина.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка Kromea, ако е била изпусната или смачкана, тъй като предварително напълнената спринцовка може да е счупена, дори и ако не можете да видите счупеното.
Вместо нея използвайте нова предварително напълнена спринцовка.

Информация за съхранение

- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната ѝ кутия, за да я предпазите от светлина.

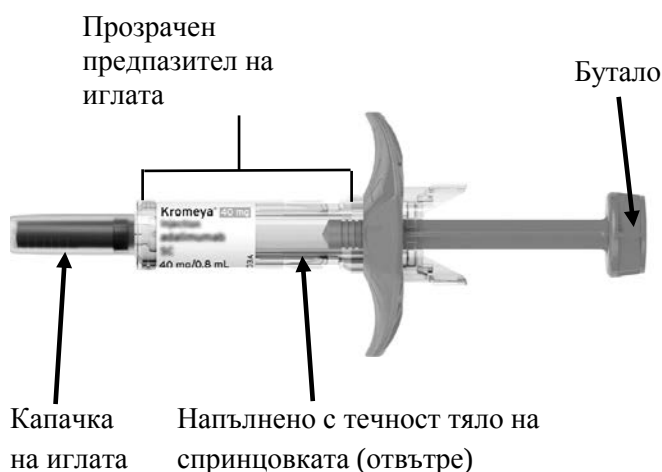
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в хладилник между 2°C и 8°C.
- Ако е необходимо, например при пътуване, предварително напълнената спринцовка може да се съхранява на стайна температура до 14 дни.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Запознайте се с Вашата Kromea предварително напълнена спринцовка

Преди
употреба

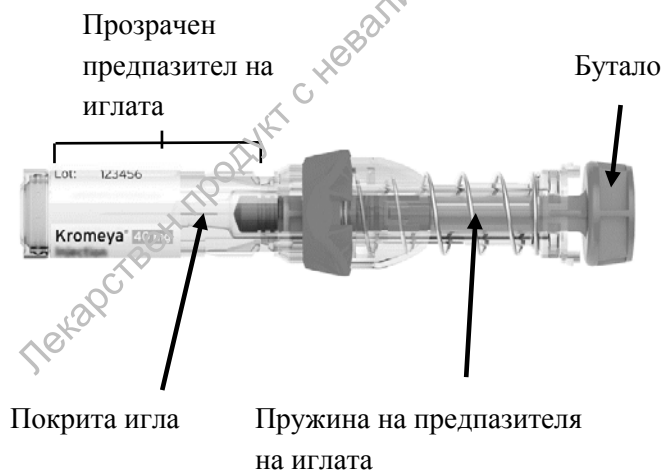
Изглед
отпред



Изглед отзад



След
употреба



Стъпка 1 Подгответе се за инжекцията

Всяка кутия с Kromea предварително напълнена спринцовка се предлага с две или шест спринцовки.

1.1 Подгответе чиста плоска повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.

1.2 Ще имате нужда и от (фигура А):

- тампон, напоен със спирт (включен в кутията)
- памучен тампон или марля и

- контейнер за остри отпадъци.

Отворете контейнера за остри отпадъци, за да е готов за използване.

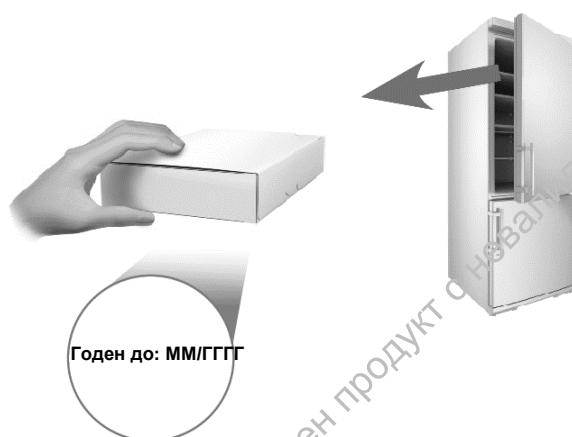


Фигура А

1.3 Извадете кутията от хладилника (Фигура В).

1.4 Проверете датата на изтичане на срока на годност на страничната стена на кутията (Фигура В).

Внимание: Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.



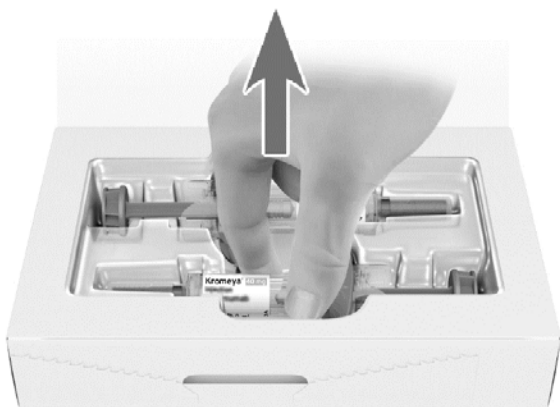
Фигура В

1.5 **Внимание:** Не хващайте спринцовката за буталото или капачката на иглата. Ако направите това, може да повредите спринцовката или да активирате прозрачния предпазител на иглата.

Извадете спринцовка от оригиналната кутия:

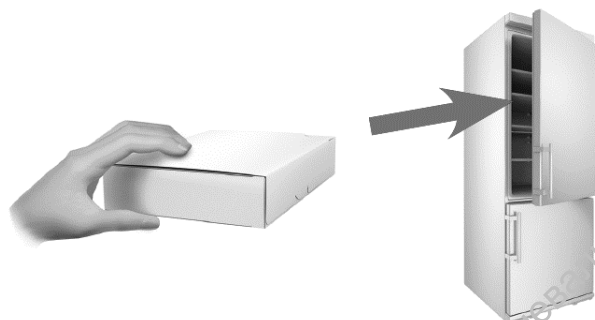
- хванете с два пръста средата на прозрачния предпазител на иглата
- издърпайте спринцовката нагоре и извън опаковката (Фигура С).

Поставете я на чиста, равна повърхност.



Фигура C

1.6 Поставете останалата спринцовка(и) в оригиналната ѝ(им) кутия обратно в хладилника (Фигура D). Разгледайте „Информация за съхранение“ за това как да съхранявате неизползваната си спринцовка(и).



Фигура D

1.7 Оставете спринцовката на стайна температура в продължение на 30 минути, за да позволите на лекарството да се затопли.

Инжектирането на студено лекарство може да бъде болезнено (Фигура E).



Фигура E

Внимание: Не загрявайте спринцовката по никакъв друг начин, като например в микровълнова фурна, в гореща вода или под пряка слънчева светлина.

Внимание: Не отстранявайте капачката на иглата, докато спринцовката не достигне стайна температура.

Стъпка 2 Измийте ръцете си

2.1 Измийте добре ръцете си със сапун и вода (Фигура F) и ги изсушете.

Внимание: Ръкавиците не заменят необходимостта от измиване на ръцете.

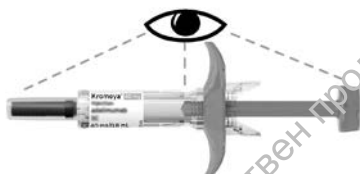


Фигура F

Стъпка 3 Проверете предварително напълнената спринцовка

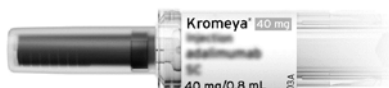
3.1 Проверете спринцовката, за да сте сигурни, че:

- Спринцовката, прозрачният предпазител на иглата и капачката на иглата не са пукнати или повредени (Фигура G).



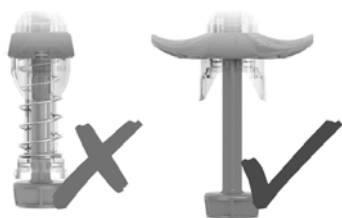
Фигура G

- Капачката на иглата е здраво закрепена (фигура H).



Фигура H

- Пружината на предпазителя на иглата не е удължена (Фигура I).



Фигура I

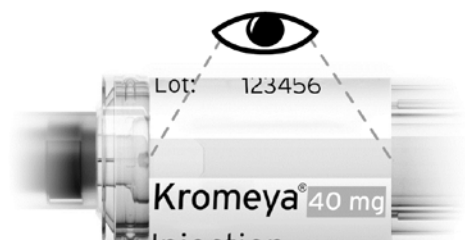
Внимание: Не използвайте спринцовката, ако има някакви признаци на увреждане.

Ако е така, изхвърлете спринцовката в контейнера за остри отпадъци и се обърнете към Вашия лекар или фармацевт.

3.2 Проверете течността, за да сте сигурни, че:

- Течността е бистра, безцветна и без частици (Фигура J).

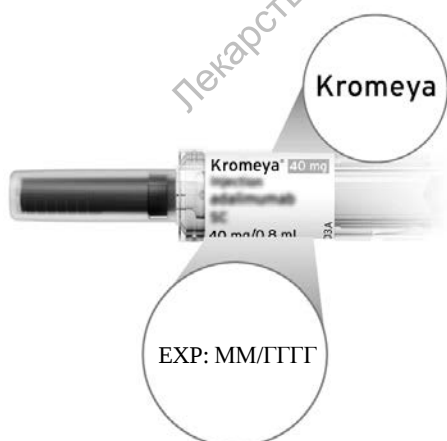
Внимание: Не използвайте спринцовката, ако течността съдържа частици или е мътна, или е оцветена, или има люспи в нея.



Фигура J

3.3 Проверете етикета, за да сте сигурни, че:

- Името на спринцовката е Кromea (Фигура K).
- Срокът на годност на спринцовката не е изтекъл (Фигура K).



Фигура K

Внимание: Не използвайте спринцовката, ако:

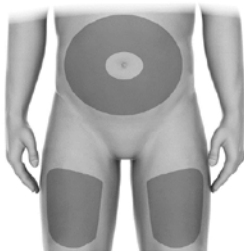
- Името на спринцовката не е Кromea.
- Срокът на годност на спринцовката е изтекъл.

Ако е така, изхвърлете спринцовката в контейнер за остри отпадъци и се обърнете към Вашия лекар или фармацевт.

Стъпка 4 Изберете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (фигура L) на:

- Горната страна на бедрата.
- Корема (инжектирайте поне на 5 сантиметра от пъпа).



Фигура L

4.2 Избирайте различен участък всеки път (поне на 2,5 сантиметра от предишното място на инжектиране), за да намалите зачервяването, раздразнението или други кожни проблеми.

Внимание: Не инжектирайте в област, където кожата е болезнена (нежна), насинена, зачервена, твърда, с белези или където имате стрии.

Внимание: Ако имате псориазис, не инжектирайте в лезии или зачервени, уплътнени, надигнати или лющещи се участъци.

Стъпка 5 Почистете мястото на инжектиране

5.1 Обтрийте кожата на мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, за да го почистите (Фигура М).

Внимание: Не духайте и не докосвайте мястото на инжектиране след почистване.



Фигура М

Стъпка 6 Поставете си инжекцията

6.1 Свалете капачката на иглата

- Винаги дръжте спринцовката за прозрачния предпазител на иглата.
- Дръжте спринцовката нагоре и издърпайте капачката на иглата направо (Фигура N).



Фигура N

Може да видите капки течност на върха на иглата.

- Изхвърлете капачката на иглата.

Внимание: Не докосвайте иглата.

6.2 Захванете кожата

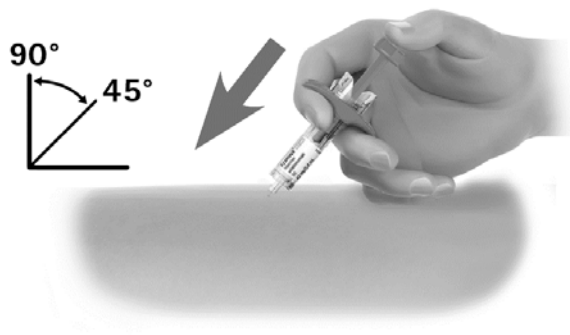
- Хванете спринцовката като молив.
- С другата си ръка внимателно захванете кожата (без да я прищипвате), за да избегнете инжектиране в мускул (Фигура O).



Фигура O

6.3 Въведете иглата

- С бързо, кратко движение въведете иглата докрай в кожата под ъгъл между 45° и 90° (Фигура P).



Фигура Р

- След като иглата е вкарана, пуснете захванатата кожа.

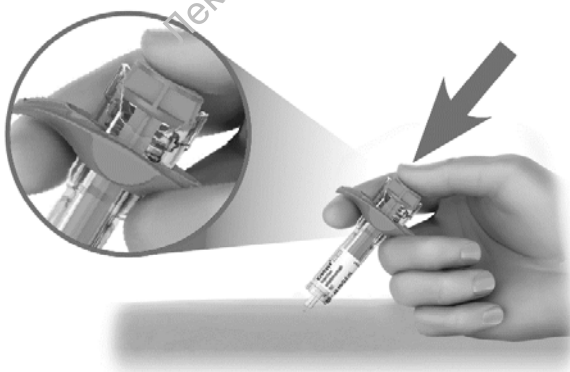
6.4 Инжектирайте

- Използвайте палеца си, за да натиснете леко буталото докрай (Фигура Q).



Фигура Q

- Накрая натиснете буталото, за да се уверите, че е инжектирана пълната доза (Фигура R).
- Дръжте спринцовката здраво, без да я движите, под същия ъгъл (Фигура R).

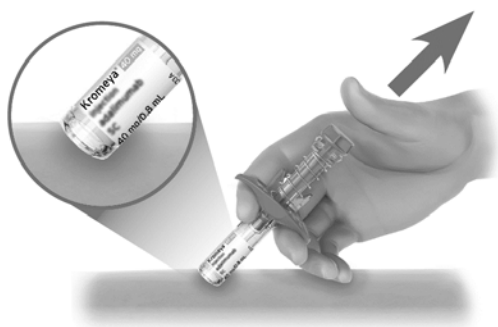


Фигура R

Не изваждайте иглата от кожата, когато буталото достигне до края.

Бавно вдигнете палеца си нагоре.

Това ще позволи на иглата да се придвижи нагоре в прозрачния предпазител, който да покрие цялата игла (Фигура S).



Фигура S

Внимание: Обадете се на Вашия лекар или фармацевт, ако:

- Не сте си инжектирали цялата доза или
- Прозрачният предпазител на иглата не се активира след инжектиране.

Внимание: Не използвайте повторно спринцовка в случай на частично инжектиране.

Не се опитвайте да изтеглите иглата, тъй като това може да доведе до убождане с иглата.

6.5 Ако на мястото на инжектиране има кръв или течност, леко притиснете с памучен тампон или марля върху кожата (Фигура T).



Фигура T

Стъпка 7 Изхвърлете спринцовката

7.1 Изхвърлете използваната спринцовка в контейнер за остри отпадъци веднага след употребата (Фигура U).



Фигура U

Внимание: Съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

Внимание: Не изхвърляйте спринцовката в битовите отпадъци.

Ако нямате контейнер за остри отпадъци, можете да използвате контейнер от домакинството, който:

- е изработен от пластмаса с висока плътност;
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, който ще предотврати излизането на остри предмети;
- е изправен и стабилен по време на употреба;
- е устойчив на течове и
- е правилно надписан с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.

7.2 Когато Вашият контейнер за остри отпадъци е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърляне на контейнера за остри отпадъци.

Не рециклирайте използвания контейнер за остри отпадъци.

Стъпка 8 Запишете инжекцията си

8.1 За да помните кога и къде да направите следващата инжекция, трябва да съхранявате данни за датите и местата на инжектиране, използвани за Вашите инжекции (Фигура V).



Фигура V

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Kromeуа 40 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка адалимуаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди да започнете да прилагате Kromeуа и по време на лечението с Kromeуа. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната поставена Ви (на Вашето дете) инжекция Kromeуа.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kromeуа и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kromeуа
3. Как да използвате Kromeуа
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kromeуа
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

1. Какво представлява Kromeуа и за какво се използва

Kromeуа съдържа активното вещество адалимуаб, лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на Вашето тяло.

Kromeуа е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- ревматоиден артрит
- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- анкилозиращ спондилит
- аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит
- псориазис
- болест на Крон
- улцерозен колит
- неинфекциозен увеит

Активното вещество в Kromeуа, адалимуаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в тялото.

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Kromeуа блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Ревматоиден артрит

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите.

Kromeуа се използва за лечение на ревматоиден артрит при възрастни. Ако имате умерено до тежко изразен активен ревматоиден артрит, първоначално може да Ви бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Kromeуа за лечение на ревматоидния артрит.

Kromeуа се използва и за лечение на тежко изразен, активен и напреднал ревматоиден артрит без предходно лечение с метотрексат.

Kromeуа може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Обикновено, Kromeуа се употребява с метотрексат. Ако Вашият лекар прецени, че приложението на метотрексат не е подходящо, Kromeуа може да се прилага и самостоятелно.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено за първи път се появяват в детството.

Kromeуа се използва за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит при деца и юноши на възраст от 2 до 17 години и на артрит, свързан с ентезит, при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. На пациентите първоначално може да бъдат прилагани други, променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре на пациентите ще бъде назначен Kromeуа за лечение на техния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Анкилозиращ спондилит и аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит

Анкилозиращият спондилит и аксиалният спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит са възпалителни заболявания на гръбначния стълб.

Kromeуа се използва за лечение на тези заболявания при възрастни. Ако имате анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит, първо ще Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване ще Ви бъде предписан Kromeуа.

Псориатичен артрит

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, свързано с псориазис.

Kromeуа се използва за лечение на псориатичен артрит при възрастни. Kromeуа може да забави структурните увреждания на хрущяла и костта на ставите, причинени от заболяването и подобрява физическите функции.

Плакатен псориазис при възрастни и деца

Плакатният псориазис е възпалително кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Kromeуа се използва за лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни. Kromeуа се използва също и за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които лекарствата, прилагани върху кожата и лечението с ултравиолетова светлина не са подействали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при възрастни и деца

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Kromeуа се използва за лечение на болестта на Крон при възрастни и деца на възраст от 6 до 17 години. Ако страдате от болестта на Крон, първоначално може да Ви бъдат прилагани други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, ще Ви бъде назначен Kromeуа за намаляване на признаците и симптомите на Вашето заболяване на Крон.

Улцерозен колит

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво.

Kromeуа се използва за лечение на улцерозен колит при възрастни. Ако Вие имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, за намаляване на признаците и симптомите на Вашата болест ще Ви бъде предписан Kromeуа.

Неинфекциозен увеит при възрастни и деца

Неинфекциозен увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението води до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Kromeуа действа като намалява това възпаление.

Kromeуа се използва за лечение на:

- възрастни с неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо задната част на окото
- деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kromeуа

Не използвайте Kromeуа

- ако сте алергични към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (натравяне на кръвта) или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции свързани с отслабнала имунна система). Важно е да информирате Вашия лекар, ако имате симптоми на инфекция, например треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).
- ако имате умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия

лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Kromeуа.

Алергична реакция

- Ако имате алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Kromeуа и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако имате инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Kromeуа. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Kromeуа можете да развиете по-лесно инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите Ви дробове са намалени. Тези инфекции може да бъдат по-сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни инфекциозни агенти и сепсис (натравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар за появата на симптоми като температура, рани, отпадналост или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Kromeуа.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще Ви изследва за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Kromeуа. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат във Вашата напомняща карта на пациента. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако сте боледували от туберкулоза или сте били в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте имали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Инфекция при пътуване/повтаряща се инфекция

- Информирайте Вашия лекар, ако сте живели или пътували в райони, където често се срещат гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте боледували от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако сте носител на вируса на хепатит В (HBV), ако имате активна HBV инфекция или считате, че сте изложени на риск от заразяване с HBV. Вашият лекар трябва да Ви изследва за вируса на хепатит В (HBV). Адалимумаб може повторно да активира HBV инфекция при хора, носители на този вирус. В някои редки

случаи, особено ако приемате други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекция може да бъде животозастрашаващо.

Възраст над 65 години

- Ако сте на възраст над 65 години, може да сте по-податлив към инфекции докато прилагате Kromeуа. Вие и Вашият лекар трябва да обръщате специално внимание за признаци на инфекция, докато сте на лечение с Kromeуа. Важно е да информирате Вашия лекар, ако проявите симптоми на инфекция, като треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или дентални процедури

- Ако Ви предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че приемате Kromeуа. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Kromeуа.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако имате или развиете демиелинизиращо заболяване (заболяване, което повлиява изолиращия слой около нервите, като мултиплена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо да получавате или да продължите да получавате Kromeуа. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се дават по време на лечението с Kromeуа в случай, че причиняват инфекции. Консултирайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини. Препоръчва се, по възможност, на децата да бъдат приложени всички планирани за възрастта им ваксини преди започване на лечението с Kromeуа. Ако приемате Kromeуа, докато сте бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на инфекция, до около пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Kromeуа по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да уведомите Вашия лекар, ако сте имали или имате сериозно сърдечно заболяване. Ако имате лека сърдечна недостатъчност и се лекувате с Kromeуа, състоянието на Вашата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако развиете нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Треска, посиняване, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успее да произведе достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако развиете треска, която не изчезва, или посиняване или кървите много лесно, или изглеждате много бледи, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението.

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако прилагате Кromeуа, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте Вашия лекар, ако приемате азатиоприн или меркаптопурин заедно с Кromeуа.
- Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечение се появят нови зони с увредена кожа или ако съществуващи белези или увредени зони променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако страдате от ХОББ или сте заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α -блокери е подходящо за Вас.
- В редки случаи лечението с Кromeуа може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Деца и юноши

- Ваксини: по възможност на децата трябва да са поставени по график всички ваксини преди да се приложи Кromeуа.
- Не прилагайте Кromeуа при деца с полиартикуларен ювенилен артрит на възраст под 2 години.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка от 40 mg или предварително напълнената писалка от 40 mg, ако са препоръчани дози различни от 40 mg.

Други лекарства и Кromeуа

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Кromeуа може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматоидни средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Кromeуа не трябва да се прилага с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинацията на адалимумаб, както и други TNF-антагонисти и анакинра или абатацепт не се препоръчва, поради възможния повишен риск от инфекции, вкл. сериозни инфекции и други потенциални фармакологични инфекции. Ако имате въпроси, моля, обърнете се към Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Препоръчва се да избягвате забременяване и трябва да използвате адекватна контрацепция, докато използвате Kromeуа и за поне 5 месеца след последната инжекция Kromeуа. Ако забременеете, трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Kromeуа трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.

Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск от вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са получавали адалимумаб.

Kromeуа може да се използва по време на кърмене.

Ако приемате Kromeуа по време на бременността, Вашето бебе може да има по-висок риск за развитие на инфекция. Важно е, да информирате лекарите и другите медицински специалисти на Вашето бебе, за употребата на Kromeуа по време на Вашата бременност, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация, вижте точката за ваксиниране).

Шофиране и работа с машини

Kromeуа повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Kromeуа може да се появи световъртеж (вертиго) и нарушение на зрението.

Kromeуа съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml, което означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Kromeуа

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Kromeуа се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Пациенти, при които трябва да се приложи доза по-малка от 40 mg, трябва да използват опаковката флакон от 40 mg Kromeуа.

Препоръчителните дози Kromeуа за всяко от одобрените приложения са показани в следващата таблица.

Ревматоиден артрит, псориазичен артрит, анкилозиращ спондилит или аксиален спондилоартрит без рентгенографски данни за анкилозиращ спондилит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	40 mg през седмица	При ревматоиден артрит, употребата на метотрексат продължава, докато използвате Kromeуа. Ако Вашият лекар реши, че метотрексат е неподходящ, Kromeуа може да бъде предписан самостоятелно. Ако имате ревматоиден артрит и не приемате метотрексат заедно с Вашето лечение с Kromeуа, Вашият лекар може да реши да Ви предпише Kromeуа 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст, с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакетен псориазис		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg давани през седмица започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Kromeуа толкова дълго колкото Ви е казал Вашият лекар.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши от 4 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 40 mg, последвана от 40 mg една седмица по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 4 до 17-годишна възраст, с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	Начална доза 20 mg, последвана от 20 mg една седмица по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст, с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 160 mg (под формата на четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни) последвана от 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст, с тегло по-малко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, Вашият лекар може да предпише начална доза 80 mg (две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.

Улцерозен колит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	Начална доза 160 mg (под	Ако тази доза не действа

	формата на четири инжекции от 40 mg в един ден или под формата на две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни), последвана от 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	достатъчно добре, Вашият лекар може да увеличи дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.
--	--	--

Неинфекциозен увеит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Възрастни	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg), последвана от 40 mg през седмица започвайки една седмица след началната доза. Трябва да продължите да инжектирате Kromeуа толкова дълго колкото Ви е казал Вашият лекар.	Кортикостероиди или други лекарства, които влияят на имунната система могат да продължат да бъдат използвани, докато се използва Kromeуа. Kromeуа може също да бъде предписан и самостоятелно.
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише начална доза 40 mg, която може да бъде прилагана една седмица преди започването на началната доза. Kromeуа се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло не по-малко от 30 kg	40 mg през седмица	Вашият лекар може да предпише също начална доза 80 mg, която може да бъде прилагана една седмица преди започването на обичайната доза. Kromeуа се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Kromeуа се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции как да инжектирате Kromeуа са предоставени в точка 7 “Инструкции за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kromeуа

Ако по невнимание сте инжектирали Kromeуа по-често, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар или фармацевт и обяснете, че сте използвали повече от необходимото. Винаги носете със себе си опаковката на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Kromeуа

Ако сте пропуснали да си поставите инжекция, трябва да инжектирате следващата доза Kromeуа веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако сте спрели употребата на Kromeуа

Решението да спрете да използвате Kromeуа трябва да бъде обсъдено с Вашия лекар. При спиране на лечението, симптомите на заболяването може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Kromeуа.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако установите някой от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми с нерви като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- белези на рак на кожата като подутина или отворена възпалена незарастваща рана.
- признаци и симптоми, подозрителни за кръвни нарушения, като постоянна температура, поява на синини, гървене, бледост.

Следните нежелани реакции са наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;

- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на половата система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (солидно подуване с кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гръдния кош;
- оток (натрупване на течност в тялото, което причинява набъбване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;

- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак, вкл. рак засягащ лимфната система (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често под формата на състояние наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия (увреждане на нерви);
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия на белия дроб)
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина);
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (натрупване на мазнини в чернодробни клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематозес (имунно заболяване, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи)
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, състояние което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата (неестествен отвор в стената на червата);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на хепатит В инфекция;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената имунна система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив под формата на мехури);
- оток на лицето (подуване), свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);

- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаволилав кожен обрив)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често с летален изход);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост);

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kromeуа

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената кутия след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате) предварително напълнената писалка Kromea може да се съхранява при стайна температура (до 25 ° C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж извадена от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашата предварително напълнена писалка **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато писалката е извадена за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата, в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kromea

- Активното вещество е адалимумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, манитол, натриев хлорид, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Kromea и какво съдържа опаковката

Kromea 40 mg инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена писалка се предлага като стерилен, 0,8 ml бистър, безцветен разтвор на 40 mg адалимумаб.

Предварително напълнената писалка Kromea съдържаща предварително напълнена спринцовка с Kromea. Всяка опаковка съдържа 2 или 6 предварително напълнени писалки с 2 или 6 тампона, напоени със спирт.

Kromea може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Австрия

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за употреба

Уверете се, че сте прочели, разбрали и следвайте тези инструкции за употреба, преди да инжектирате Kromea. Вашият медицински специалист трябва да Ви покаже как да подготвите и инжектирате Kromea правилно с помощта на предварително напълнената писалка, преди да я използвате за първи път. Говорете с Вашия медицински специалист, ако имате някакви въпроси.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

7. Инструкции за употреба

Kromea[®]

Предварително напълнена
писалка за еднократна
употреба (адалимуаб) за
подкожна инжекция
40 mg



Забележка: изображенията са само с илюстративна цел

Прочетете внимателно целите инструкции, преди да използвате Вашата Kromea предварително напълнена писалка.

Важна информация

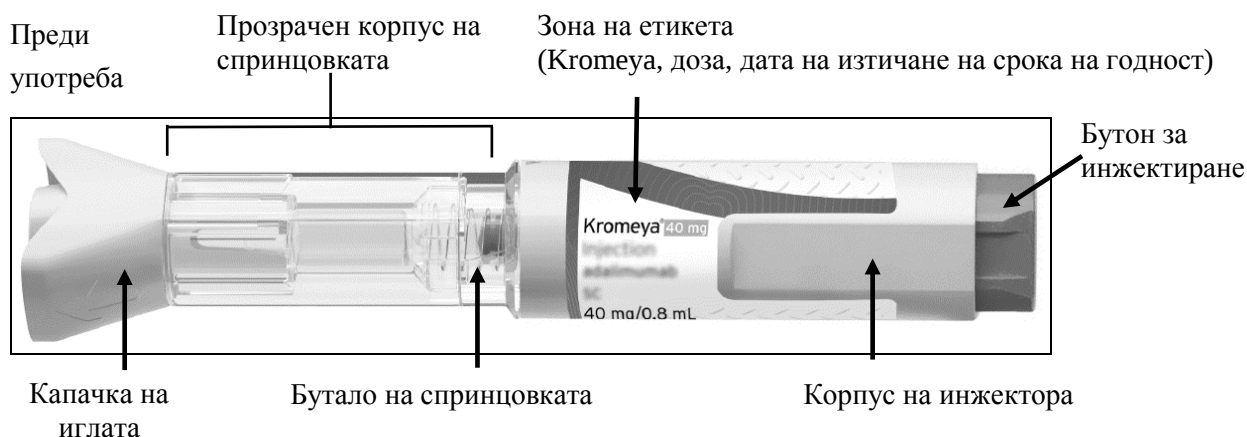
Използвайте Kromea предварително напълнена писалка само ако Вашият медицински специалист Ви е обучил как да я използвате правилно.

- Kromea предварително напълнена писалка се предлага като готова за употреба предварително напълнена писалка за еднократна употреба за поставяне на пълна доза адалимумаб.
- Винаги инжектирайте, като прилагате техниката, на която Вашия медицински специалист Ви е научил.
- Не е позволено деца под 12-годишна възраст да се инжектират сами. Инжекцията трябва да се извършва от обучен възрастен.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка Kromea на място, недостъпно за деца.
- **Не** поставяйте пръстите си в отвора на предпазителя.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка Kromea, ако е била замразена или оставена на пряка слънчева светлина.
- Говорете в Вашия медицински специалист ако имате някакви въпроси или опасения.

Информация за съхранение

- Съхранявайте предварително напълнената писалка в оригиналната ѝ кутия, за да я предпазите от светлина.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в хладилник между 2°C и 8°C.
- Ако е необходимо, например при пътуване, предварително напълнената писалка може да се съхранява на стайна температура до 14 дни.

Запознайте се с Вашата Kromeуа предварително напълнена писалка



След употреба



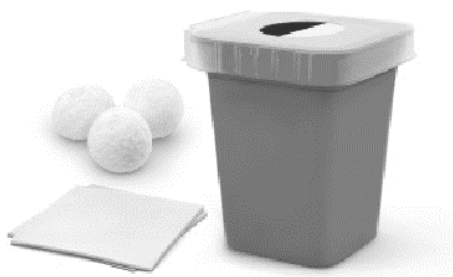
СТЪПКА 1 Подгответе се за инжекцията

Всяка кутия с Kromeуа предварително напълнена писалка се предлага с две или шест предварително напълнена писалки.

1.1 Подгответе чиста плоска повърхност, като маса или плот, в добре осветена зона.

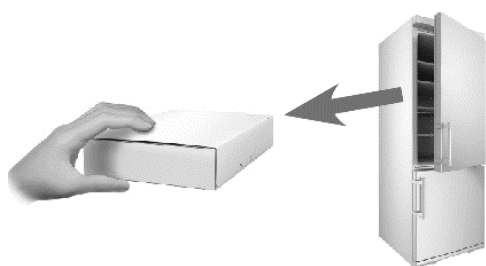
1.2 Ще имате нужда и от (фигура А):

- тампон, напоен със спирт (включен в кутията)
- памучен тампон или марля и
- контейнер за остри отпадъци.



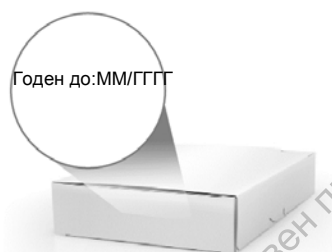
Фигура А

1.3 Извадете кутията от хладилника (Фигура В).



Фигура В

1.4 Проверете датата на изтичане на срока на годност на страничната стена на кутията (Фигура С).

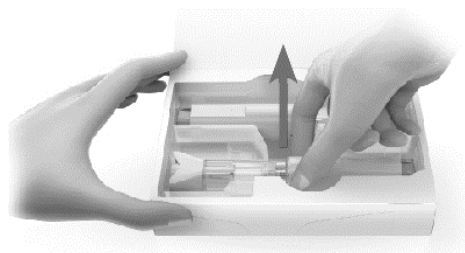


Фигура С

Внимание: Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.

1.5 Извадете предварително напълнена писалка от оригиналната кутия:

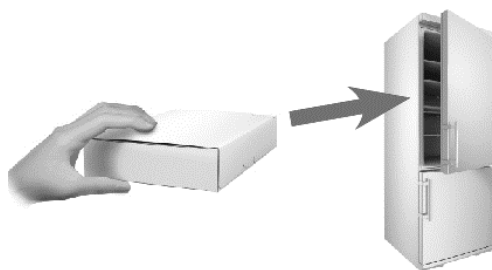
- хванете с два пръста зоната на етикета
- издърпайте предварително напълнената писалка нагоре и извън опаковката (Фигура D).



Фигура D

Поставете я на чиста, равна повърхност.

1.6 Поставете останалата предварително напълнена писалка(и) в оригиналната ѝ(им) кутия обратно в хладилника (Фигура Е).



Фигура Е

Разгледайте „Информация за съхранение“ за това как да съхранявате неизползваната си предварително напълнена писалка(и).

1.7 Оставете предварително напълнената писалка на стайна температура в продължение на поне 30 минути, за да позволите на лекарството да се затопли (Фигура F).



Фигура F

Инжектирането на студено лекарство може да бъде болезнено.

Внимание: Не загревайте предварително напълнената писалка по никакъв друг начин, като например в микровълнова фурна, в гореща вода или под пряка слънчева светлина.

Внимание: Не отстранявайте капачката на иглата, докато не сте готови за инжектиране.

Стъпка 2 Измийте ръцете си

2.1 Измийте ръцете си със сапун и вода (Фигура G) и ги изсушете добре.

Внимание: Ръкавиците не заменят необходимостта от измиване на ръцете.

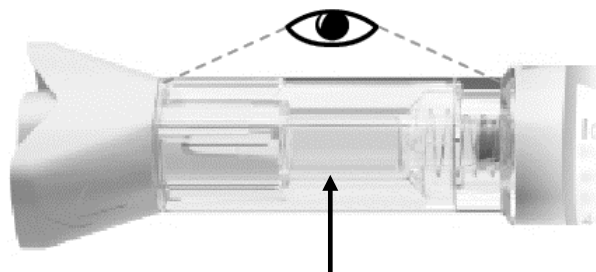


Фигура G

Стъпка 3 Проверете предварително напълнената писалка

3.1 Проверете прозрачния корпус на спринцовката, за да сте сигурни, че:

- Течността е бистра, безцветна и без частици (Фигура Н).
- Стъклената спринцовка не е напукана или счупена (Фигура Н).



Прозрачен корпус на спринцовката

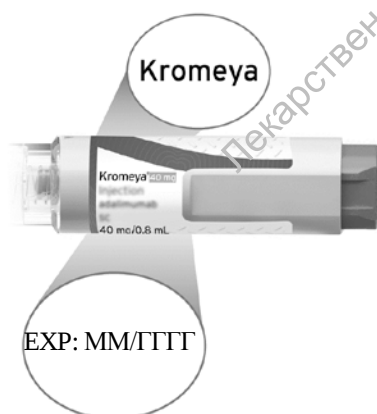
Фигура Н

Внимание: Не използвайте предварително напълнената писалка, ако течността съдържа частици или е мътна, или е оцветена, или има люспи в нея, или показва някакви признаци на увреждане.

Ако е така, я изхвърлете в контейнера за остри отпадъци и се обърнете към Вашия лекар или фармацевт.

3.2 Проверете етикета, за да сте сигурни, че:

- Името на предварително напълнената писалка е Kromeya (Фигура I).
- Срокът на годност на предварително напълнената писалка не е изтекъл (Фигура I).



Фигура I

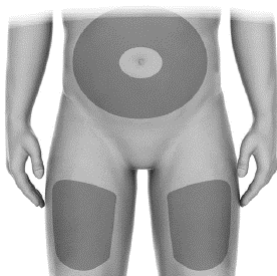
- **Внимание:** Не използвайте предварително напълнената писалка, ако името на етикета не е Kromeya и/или е изтекъл срокът на годност, отбелязан на етикета.

Ако е така, изхвърлете предварително напълнената писалка в контейнер за остри отпадъци и се обърнете към Вашия лекар или фармацевт.

Стъпка 4 Изберете мястото на инжектиране

4.1 Изберете място на инжектиране (Фигура J) на:

- Горната страна на бедрата.
- Корема (инжектирайте поне на 5 сантиметра от пъпа).



Фигура J

4.2 Избирайте различен участък всеки път (поне на 2,5 сантиметра от предишното място на инжектиране), за да намалите зачервяването, раздразненето или други кожни проблеми.

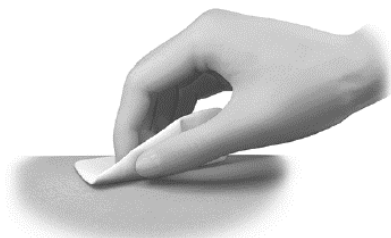
Внимание: Не инжектирайте в област, където кожата е болезнена (нежна), насинена, зачервена, твърда, с белези или където имате стрии.

Внимание: Ако имате псориазис, не инжектирайте в лезии или зачервени, уплътнени, надигнати или лющещи се участъци.

Стъпка 5 Почистете мястото на инжектиране

5.1 Обтрийте кожата на мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт, за да го почистите (Фигура K).

Внимание: Не духайте и не докосвайте мястото на инжектиране след почистване.

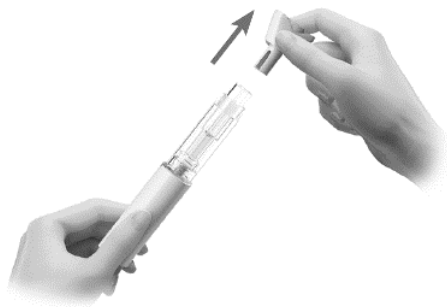


Фигура K

Стъпка 6 Поставете си инжекцията

6.1 Свалете капачката на иглата

- Дръжте предварително напълнената писалка изправена и издърпайте направо капачката на иглата (Фигура L)



Фигура L

Може да видите капки течност на върха на иглата.

- Изхвърлете капачката на иглата.

Внимание: Не усуквайте капачката.

Внимание: Не поставяйте отново капачката на предварително напълнената писалка.

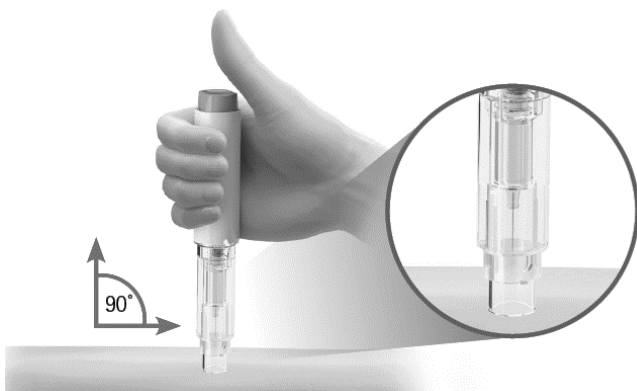
6.2 Позиционирайте предварително напълнената писалка

- Дръжте предварително напълнената писалка, така че да виждате прозрачния корпус на спринцовката.
- Поставете палеца си над жълтия бутон за инжектиране (без да докосвате) (Фигура M).



Фигура M

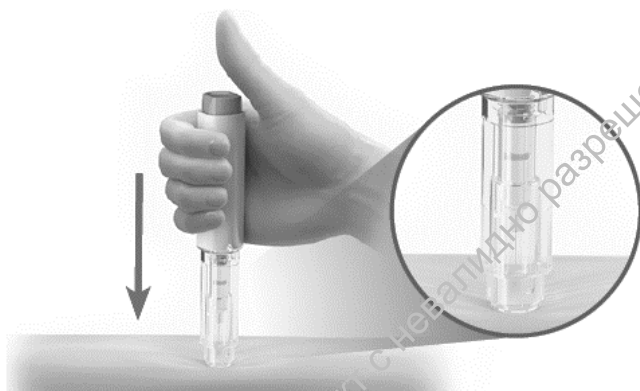
- Поставете предварително напълнената писалка спрямо кожата под ъгъл 90° (Фигура N).



Фигура N

Преди инжекцията

- Натиснете и задръжте предварително напълнената писалка плътно върху кожата си, докато предпазителят се натисне докрай. Това ще отключи бутона за инжектиране (Фигура O).

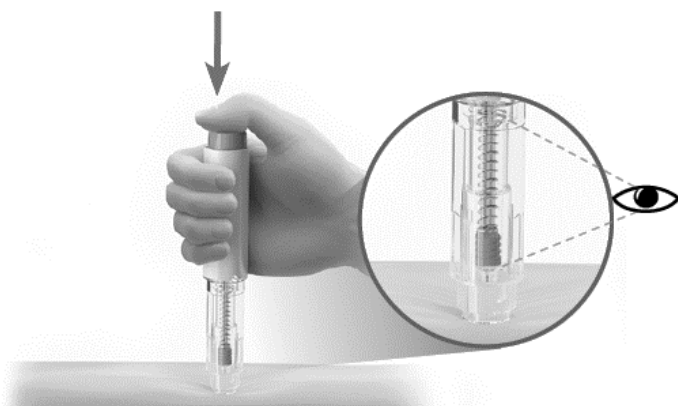


Фигура O

Преди инжекцията

6.3 Приложете инжекцията

- Натиснете бутона за инжектиране (Фигура P). Ще чуете силно щракване, което означава, че инжекцията е започнала.
- Продължете да **ДЪРЖИТЕ** предварително напълнената писалка здраво.
- **ГЛЕДАЙТЕ** буталото на спринцовката, за да се уверите, че стига до дъното (Фигура P)



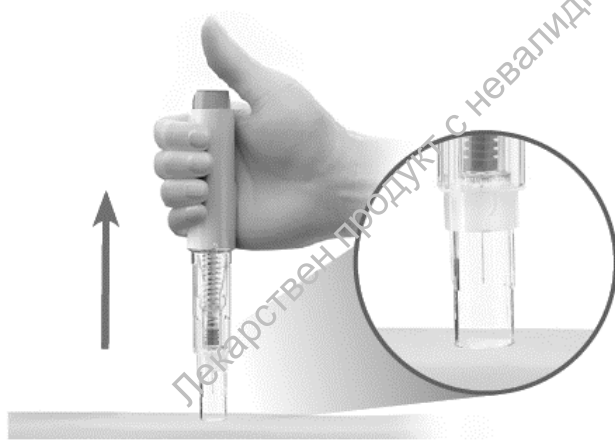
Фигура Р

След инжекцията

Внимание: Не повдигайте предварително напълнената писалка от кожата, докато буталото не се придвижи докрай и цялата течност не се инжектира.

- Когато буталото на спринцовката стигне до дъното и спре да се движи, продължете да го държите в продължение на 5 секунди.
- Издърпайте предварително напълнената писалка от кожата (Фигура Q).

Предпазителят ще се плъзне надолу и ще се заключи на място, за да Ви предпази от иглата (Фигура Q).



Фигура Q

Внимание: Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако имате някакви проблеми.

6.4 Ако по кожата има кръв или течност, третирайте мястото на инжектиране, като леко натискате с памучен тампон или марля върху мястото (Фигура R).



Фигура R

Стъпка 7 Изхвърлете предварително напълнената писалка

7.1 Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка в контейнер за остри отпадъци веднага след употребата (Фигура S).



Фигура S

Внимание: Съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

Внимание: Не изхвърляйте предварително напълнената писалка в битовите отпадъци.

Ако нямате контейнер за остри отпадъци, можете да използвате контейнер от домакинството, който:

- е изработен от пластмаса с висока плътност;
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, който ще предотврати излизането на остри предмети;
- е изправен и стабилен по време на употреба;
- е устойчив на течове и
- е правилно надписан с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.

7.2 Когато Вашият контейнер за остри отпадъци е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърляне на контейнера за остри отпадъци.

Не рециклирайте използвания контейнер за остри отпадъци.

Стъпка 8 **Запишете инжекцията си**

8.1 За да помните кога и къде да направите следващата инжекция, трябва да съхранявате данни за датите и местата на инжектиране, използвани за Вашите инжекции (Фигура Т).



Фигура Т

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за пациента

Kromeуа 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба адалимумаб (adalimumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка преди Вашето дете да започне да използва това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде също напомняща карта на пациента, която съдържа важна информация относно безопасността, с която трябва да сте запознат преди Вашето дете да започне да прилага Kromeуа и по време на лечението с Kromeуа. Съхранявайте тази напомняща карта на пациента у себе си или при детето си по време на Вашето лечение и 4 месеца след последната поставена Ви (на Вашето дете) инжекция Kromeуа.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на детето Ви.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка (вижте точка 4).

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kromeуа и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Kromeуа
3. Как да използвате Kromeуа
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kromeуа
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Инструкции за употреба

1. Какво представлява Kromeуа и за какво се използва

Kromeуа съдържа активното вещество адалимумаб, лекарство, което действа върху имунната (защитната) система на Вашето тяло.

Kromeуа е предназначен за лечение на следните възпалителни заболявания:

- полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит
- артрит, свързан с ентезит
- плакетен псориазис при педиатрични пациенти
- болест на Крон при педиатрични пациенти
- увеит при педиатрични пациенти

Активното вещество в Kromeуа, адалимумаб, е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които се свързват със специфични мишени в тялото.

Мишената на адалимумаб е друг протеин, наречен тумор-некротизиращ фактор (TNF α), който присъства в повишени количества при възпалителните заболявания, изброени по-горе. Свързвайки се с TNF α , Kromeуа блокира неговото действие и намалява възпалението при тези заболявания.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит

Полиартикуларният ювенилен идиопатичен артрит и артритът, свързан с ентезит, са възпалителни заболявания на ставите, които обикновено за първи път се появяват в детството.

Кромеуа се прилага за лечение на полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит и артрит, свързан с ентезит. Първоначално на Вашето дете могат да бъдат прилагани други променящи хода на заболяването лекарства, като метотрексат. Ако тези лекарства не действат достатъчно добре, на Вашето дете ще бъде назначен Кромеуа за лечение на неговия/нейния полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит или артрит, свързан с ентезит.

Плакатен псориазис при педиатрични пациенти

Плакатният псориазис е кожно заболяване, което предизвиква образуването на червени, люспести, твърди петна по кожата, покрити със сребристи люспи. Плакатният псориазис може да засегне и ноктите, причинявайки рушене, задебеляване и отделяне на нокътя от нокътното ложе, което може да е болезнено. Счита се, че псориазисът се причинява от проблем с имунната система на организма, който води до повишена продукция на кожни клетки.

Кромеуа се използва за лечение на тежък плакатен псориазис при деца и юноши на възраст от 4 до 17 години, при които лекарствата, прилагани върху кожата и лечението с ултравиолетова светлина не са действали много добре или не са подходящи.

Болест на Крон при педиатрични пациенти

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата.

Кромеуа е показан за лечение на болестта на Крон при деца на възраст от 6 до 17 години. Първоначално на Вашето дете може да бъдат прилагани други лекарства. Ако то не се повлияе достатъчно добре от тези лекарства, ще му бъде назначен Кромеуа за намаляване на признаците и симптомите на неговата болест.

Увеит при педиатрични пациенти

Неинфекциозният увеит е възпалително заболяване, засягащо определени части на окото. Възпалението може да доведе до намаляване на зрението и/или наличието на мътнини в окото (черни точки или тънки линии, които се движат в рамките на зрителното поле). Кромеуа действа като намалява това възпаление.

Кромеуа се използва за лечение на деца на възраст, навършили 2 години с хроничен неинфекциозен увеит, с възпаление, засягащо предната част на окото.

2. Какво трябва да знаете, преди Вашето дете да използва Кромеуа

Не използвайте Кромеуа

- ако Вашето дете е алергично към адалимумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако Вашето дете има тежка инфекция, включително туберкулоза, сепсис (натравяне на кръвта) или други опортюнистични инфекции (необичайни инфекции свързани с отслабнала имунна система). Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

- ако Вашето дете има умерена до тежка сърдечна недостатъчност. Важно е да информирате Вашия лекар, ако то е имало или има сериозно сърдечно заболяване (вижте “Предупреждения и предпазни мерки”).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря на Вашето дете или фармацевт, преди използването на Kromeуа

Алергична реакция

- Ако Вашето дете има алергична реакция със симптоми като стягане в гърдите, хриптене, замайване, оток или обрив, не инжектирайте повече Kromeуа и незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като в редки случаи тези реакции могат да бъдат животозастрашаващи.

Инфекция

- Ако Вашето дете има инфекция, включително продължителна или ограничена инфекция (като например язва на крака), консултирайте се с Вашия лекар преди употребата на Kromeуа. Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар.
- По време на лечението с Kromeуа Вашето дете може да развие по-лесно инфекции. Този риск може да се увеличи, ако функциите на белите му дробове са намалени. Тези инфекции може да бъдат по-сериозни и да включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички, паразити или бактерии, или други необичайни инфекциозни агенти и сепсис (натравяне на кръвта). В редки случаи, тези инфекции могат да бъдат животозастрашаващи. Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви прояви симптоми като температура, рани, чувство за умора или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Kromeуа.

Туберкулоза

- Тъй като има съобщения за туберкулоза при пациенти на лечение с адалимумаб, Вашият лекар ще изследва детето Ви за признаци и симптоми на туберкулоза преди започване на лечението с Kromeуа. Това включва обстойна медицинска оценка, включително анамнеза, и изследвания за скрининг (например рентгенова снимка на гръдния кош и туберкулинов тест). Провеждането и резултатите от тези изследвания трябва да се отбележат в напомнящата карта на пациента на Вашето дете. Много е важно да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от туберкулоза или е било в тесен контакт с някой болен от туберкулоза. По време на лечението може да се развие туберкулоза, дори ако сте имали лечение за предпазване от туберкулоза. Ако по време на лечението или след него се появят симптоми на туберкулоза (постоянна кашлица, загуба на тегло, отпуснатост, лека температура) или някаква друга инфекция, незабавно информирайте Вашия лекар.

Инфекция при пътуване/повтаряща се инфекция

- Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е живяло или пътувало в райони, където често се срещат гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза.
- Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е боледувало от повтарящи се инфекции или други заболявания, които повишават риска от инфекции.

Вирус на хепатит В

- Информирайте Вашия лекар, ако детето Ви е носител на вируса на хепатит В (HBV) или има активна HBV инфекция или считате, че е изложено на риск от заразяване с HBV. Лекарят на Вашето дете, трябва да изследва детето Ви за вируса на хепатит В (HBV).

Адалимумаб може повторно да активира HBV инфекция при хора, носители на този вирус. В някои редки случаи, особено ако Вашето дете приема други лекарства, които потискат имунната система, повторното активиране на HBV инфекция може да бъде животозастрашаващо.

Симптоми на инфекции

- Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми на инфекция, например, треска, рани, чувство за умора, проблеми със зъбите.

Операция или дентални процедури

- Ако на Вашето дете предстои операция или дентални процедури, моля, информирайте Вашия лекар, че то приема Kromea. Вашият лекар може да препоръча временно преустановяване на употребата на Kromea.

Демиелинизиращо заболяване

- Ако Вашето дете има или развие демиелинизиращо заболяване (заболяване, което повлиява изолиращия слой около нервите, като мултиплена склероза), Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да получава или да продължи да получава Kromea. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако детето Ви има симптоми като промени в зрението, слабост в ръцете или краката или изтръпване или мравучкане в някоя част на тялото.

Ваксина

- Определени ваксини съдържат живи, но отслабени форми на болестотворни бактерии или вируси и не трябва да се дават по време на лечението с Kromea в случай, че причиняват инфекции. Консултирайте се с Вашия лекар преди прилагането на каквито и да било ваксини при детето Ви. Препоръчва се, по възможност, на децата да бъдат приложени всички планирани за възрастта им ваксини преди започване на лечението с Kromea. Ако приемате Kromea, докато сте бременна, бебето Ви може да бъде с по-висок риск за развитие на инфекция, до около пет месеца след последната доза, която сте получили по време на бременността. Важно е, да информирате лекарите на Вашето бебе и другите медицински специалисти, че сте лекувани с Kromea по време на Вашата бременност, така че да могат да решат, когато на бебето Ви трябва да се направи каквато и да е ваксинация.

Сърдечна недостатъчност

- Важно е да информирате Вашия лекар, ако детето Ви е имало или има сериозно сърдечно заболяване. Ако Вашето дете има лека сърдечна недостатъчност и се лекува с Kromea, състоянието на неговата сърдечна недостатъчност трябва да бъде внимателно проследявано от Вашия лекар. Ако то развие нови или влошаващи се симптоми на сърдечна недостатъчност (например, задъхване или отоци по краката), трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар ще реши дали е необходимо то да прилага Kromea.

Треска, посиняване, кървене или бледост

- При някои пациенти, организъмът може да не успява да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да помагат на тялото на детето Ви да се бори с инфекциите или да помагат спирането на кървенето. Ако детето Ви развие треска, която не изчезва, или посинява или кърви много лесно, или изглежда много бледо, веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да реши да спре лечението му.

Рак

- Налични са много редки случаи на определени видове рак при деца и възрастни, прилагащи адалимумаб или други TNF α -блокери. Хората с по-сериозен ревматоиден артрит, които са с по-голяма давност на заболяването, могат да са с по-висок риск от средния за развитието на лимфом и левкемия (видове рак, които засягат кръвните клетки и костния мозък). Ако Вашето дете прилага Кromeуа, рискът от появата на лимфом, левкемия или други видове рак може да се повиши. В редки случаи е бил наблюдаван специфичен и тежък вид лимфом при пациенти, лекувани с адалимумаб. Някои от тези пациенти са били лекувани също с лекарствата азатиоприн или меркаптопурин. Информирайте лекаря на Вашето дете, ако детето Ви е приема азатиоприн или меркаптопурин заедно с Кromeуа.
- Освен това са наблюдавани много редки случаи на немеланомни форми на кожен рак при пациенти, прилагащи адалимумаб. Ако по време на или след лечение се появят нови зони с увредена кожа или ако съществуващи белези или увредени зони променят своят външен вид, информирайте Вашия лекар.
- При пациенти с определен вид заболяване на белите дробове, известно като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), лекувани с друг блокер на TNF α , са наблюдавани случаи на други видове рак, различни от лимфом. Ако Вашето дете страда от ХОББ или е заклет пушач, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали лечението с TNF α -блокери е подходящо за Вашето дете.
- В редки случаи лечението с Кromeуа може да доведе до симптоми, наподобяващи лупус-подобен синдром. Свържете се с Вашият лекар, ако се появят упорит, необясним обрив, треска, болка в ставите или умора.

Други лекарства и Кromeуа

Информирайте лекаря на детето Ви или фармацевта, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Кromeуа може да се прилага заедно с метотрексат или определени, променящи хода на заболяването антиревматоидни средства (сулфасалазин, хидроксихлорохин, лефлуномид и инжекционни златни препарати), кортикостероиди или болкоуспокояващи средства, включително нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Вашето дете не трябва да прилага Кromeуа с лекарства, съдържащи активните вещества анакинра или абатацепт, поради повишен риск от сериозни инфекции. Комбинацията на адалимумаб, както и други TNF-антагонисти и анакинра или абатацепт не се препоръчва, поради възможния повишен риск от инфекции, вкл. сериозни инфекции и други потенциални фармакологични инфекции. Ако имате въпроси, моля, попитайте Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако смятате, че Вашата дъщеря може да е бременна или планира бременност, посъветвайте се с нейния лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Препоръчва се Вашето дете да избягва забременяване и трябва да използва адекватна контрацепция, докато използва Кromeуа и за поне 5 месеца след последната инжекция Кromeуа. Ако забременее, трябва да се консултирате с лекаря на Вашето дете.

Кromeуа трябва да се използва по време на бременност само ако е необходимо.

Според проучване върху бременността не съществува по-висок риск за вродени дефекти, когато майката е получавала адалимумаб по време на бременността, в сравнение с майките със същото заболяване, които не са лекувани с адалимумаб.

Кromeуа може да се използва по време на кърмене.

Ако Вашето дете е получавало Кromeуа по време на своята бременност, бебето ѝ може да е изложено на повишен риск от развитие на инфекция. Важно е да информирате лекарите на нейното бебе и другите медицински специалисти за използването на Кromeуа по време на бременността, преди на бебето да се направи каквато и да е ваксинация (за повече информация, вижте точката за ваксиниране).

Шофиране и работа с машини

Кromeуа повлиява пренебрежимо способността за шофиране, каране на велосипед или работа с машини. След приложението на Кromeуа може да се появи световъртеж точката за ваксиниране и нарушение на зрението.

Кromeуа съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 0,8 ml, което означава, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Кromeуа

Винаги използвайте това лекарство точно както е казал лекарят на Вашето дете или фармацевтът. Ако не сте сигурни за някоя от инструкциите или ако имате някакви въпроси, попитайте лекаря на Вашето дете или фармацевта. Вашият лекар може да предпише Кromeуа с друго количество на активното вещество, ако Вашето дете има нужда от различна доза.

Кromeуа се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция). Предлагат се също 40 mg предварително напълнена спринцовка и 40 mg предварително напълнена писалка.

Препоръчителните дози Кromeуа за всяко от одобрените приложения са показани в следващата таблица.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 2-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло 10 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Артрит, свързан с ентезит		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца, юноши и възрастни от 6-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	40 mg през седмица	Неприложимо
Деца и юноши от 6-годишна възраст, с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Неприложимо

Плакстен псориазис при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца и юноши от 4 до 17-годишна възраст, с тегло 30 kg или повече	Начална доза 40 mg, последвана от 40 mg една седмица по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	Неприложимо
Деца и юноши от 4 до 17-годишна възраст, с тегло 15 kg до по-малко от 30 kg	Начална доза 20 mg, последвана от 20 mg една седмица по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Неприложимо

Болест на Крон при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст, с тегло 40 kg или повече	Начална доза 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 160 mg (под формата на четири инжекции от 40 mg в един ден или две инжекции от 40 mg на ден за два последователни дни) последвана от 80 mg (под формата на две инжекции от 40 mg в един ден) две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 40 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 40 mg всяка седмица или 80 mg през седмица.

Деца и юноши от 6 до 17-годишна възраст, с тегло по-малко от 40 kg	Начална доза 40 mg, последвана от 20 mg две седмици по-късно. Ако се изисква по-бърз отговор, лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 80 mg (под формата две инжекции от 40 mg в един ден), последвана от 40 mg две седмици по-късно. След това, обичайната доза е 20 mg през седмица.	Ако тази доза не действа достатъчно добре, лекарят на Вашето дете може да увеличи честотата на дозата до 20 mg всяка седмица.
--	---	---

Увеит при педиатрични пациенти		
Възраст или телесно тегло	Какво количество и колко често да се прилага?	Бележки
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло по-малко от 30 kg	20 mg през седмица	Лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 40 mg, която може да бъде прилагана една седмица преди започването на началната доза. Kromeуа се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.
Деца и юноши от 2-годишна възраст, с тегло не по-малко от 30 kg	40 mg през седмица	Лекарят на Вашето дете може да предпише начална доза 80 mg, която може да бъде прилагана една седмица преди започването на обичайната доза. Kromeуа се препоръчва за употреба в комбинация с метотрексат.

Начин на приложение и път на въвеждане

Kromeуа се прилага чрез инжектиране под кожата (чрез подкожна инжекция).

Подробни инструкции как да инжектирате Kromeуа са предоставени в точка 7 “Инструкции за употреба”.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kromeуа

Ако по невнимание сте инжектирали по-голямо количество Kromeуа или ако сте инжектирали Kromeуа по-често, отколкото Ви е предписано, трябва да се свържете с Вашия лекар и да го/я информирате, че Вашето дете е получило повече лекарство. Винаги носете със себе си опаковката или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте използвали по-малко от необходимата доза Kromeуа

Ако по невнимание сте инжектирали по-малко количество Kromeуа или ако сте инжектирали Kromeуа по-рядко, отколкото Ви е предписано от лекаря на Вашето дете или фармацевта,

трябва да се свържете с лекаря на Вашето дете или фармацевта и да го/я информирате, че Вашето дете е получило по-малко лекарство. Винаги носете със себе си опаковката или флакона на лекарството, дори да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Kromeуа

Ако сте пропуснали да поставите инжекция Kromeуа на Вашето дете, трябва да инжектирате следващата доза Kromeуа веднага щом си спомните. Инжектирайте следващата доза на детето Ви на определения за това ден, както бихте направили в случай, че не сте пропуснали първата инжекция.

Ако Вашето дете е спряло употребата на Kromeуа

Решението да спрете да използвате Kromeуа трябва да се обсъди с лекаря на Вашето дете. При спиране на лечението, симптомите на Вашето дете може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Въпреки това, някои от нежеланите реакции могат да бъдат сериозни и да изискват лечение. Нежеланите реакции могат да възникнат до 4 месеца или повече след последното инжектиране на Kromeуа.

Потърсете спешно медицинска помощ, ако установите някой от следните признаци на алергична реакция или сърдечна недостатъчност:

- тежък обрив, копривна треска;
- отоци по лицето, ръцете, краката;
- затруднено дишане и гълтане;
- задух при усилие или при лягане или отоци по краката.

Информирайте Вашия лекар колкото се може по-скоро, ако установите следното:

- признаци и симптоми на инфекция като температура, гадене, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, чувство на слабост или умора, или кашлица;
- симптоми на проблеми с нерви като мравучкане, скованост, двойно виждане или слабост в ръцете или краката;
- белези на рак на кожата като подутина или отворена незаздравяваща рана
- признаци и симптоми подозрителни за кръвни нарушения като постоянна температура, поява на синини, кръвене, бледост.

Следните нежелани реакции са наблюдавани с адалимумаб:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- реакции на мястото на приложение (включително болка, оток, зачервяване или сърбеж);
- инфекции на дихателните пътища (включително простуда, хрема, инфекция на синусите, пневмония);
- главоболие;
- коремна болка;
- гадене и повръщане;
- обрив;
- болка в мускулите.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- сериозни инфекции (включително отравяне на кръвта и грип);
- чревни инфекции (включително гастроентерит);
- кожни инфекции (включително целулит и херпес зостер);
- инфекции на ушите;
- инфекции на устната кухина (включително инфекции на зъбите и херпес);
- инфекции на половата система;
- инфекция на пикочните пътища;
- гъбични инфекции;
- ставни инфекции;
- доброкачествени тумори;
- рак на кожата;
- алергични реакции (включително сезонна алергия);
- обезводняване;
- промени в настроението (включително депресия);
- тревожност;
- трудно заспиване;
- сетивни нарушения, като изтръпване, „иглички”, скованост;
- мигрена;
- симптоми на притискане на нервни окончания (включително болка в долната част на гърба и болка в краката);
- нарушение на зрението;
- възпаление на очите;
- възпаление на клепачите и подуване на очите;
- вертиго (усещане за световъртеж);
- усещане за учестено биене на сърцето (сърцебиене);
- повишено кръвно налягане;
- горещи вълни;
- хематом (солидно подуване с кръвонасядане);
- кашлица;
- астма;
- задух;
- кървене от стомашно-чревния тракт;
- диспепсия (нарушено храносмилане, подуване, парене);
- киселинна рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха);
- „сух” синдром (включително сухота в очите и устата);
- сърбеж;
- сърбящ обрив;
- поява на синини;
- възпаление на кожата (като екзема);
- нацепване ноктите на ръцете и краката;
- повишено потене;
- косопад;
- отключване или влошаване на псориазис;
- мускулни спазми;
- кръв в урината;
- бъбречни проблеми;
- болки в гърдния кош;
- оток (натрупване на течност в тялото, което причинява набъбване на засегнатата тъкан);
- треска;
- намаляване броя на тромбоцитите в кръвта с повишен риск от кървене или появата на синини;
- затруднено заздравяване.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- необичайни инфекции (включително туберкулоза и други инфекции, възникващи при намаляване устойчивостта на организма към заболявания);
- неврологични инфекции (включително вирусен менингит);
- инфекции на очите;
- бактериални инфекции;
- дивертикулит (възпаление и инфекция на дебелото черво);
- рак, вкл. рак засягащ лимфната система, (лимфом) и меланом (вид рак на кожата);
- имунни нарушения, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (най-често под формата на състояние наречено саркоидоза);
- васкулит (възпаление на кръвоносните съдове);
- тремор;
- невропатия (увреждане на нерви);
- удар;
- двойно виждане;
- загуба на слуха, шум в ушите;
- чувство за неритмично биене, прескачане на сърцето;
- проблеми със сърцето, които може да причинят задух или оток на глезените;
- сърдечен удар;
- торбовидно разширение на стената на голяма артерия, възпаление и съсирек във вена, запушване на кръвоносен съд;
- белодробни заболявания, причиняващи задух (включително възпаление);
- белодробен емболизъм (запушване на артерия в белите дробове);
- плеврален излив (необичайно задържане на течност в плевралната кухина);
- възпаление на панкреаса, което причинява силна болка в корема и гърба;
- затруднено преглъщане;
- оток на лицето (подуване);
- възпаление на жлъчния мехур, камъни в жлъчния мехур;
- затлъстяване на черния дроб (натрупване на мазнини в чернодробни клетки);
- нощно изпотяване;
- белези;
- отпускане (разрушаване) на коремните мускули;
- системен лупус еритематозес (имунно заболяване, включващо възпаление на кожата, сърцето, белите дробове, ставите и други органи и системи);
- прекъсване на съня (чести събуждания);
- импотентност;
- възпаления.

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- левкемия (рак засягащ кръвта и костния мозък);
- тежки алергични реакции с шок;
- множествена склероза;
- нарушения на нервите (като възпаление на зрителния нерв на окото и синдром на Гилен-Баре, състояние което може да доведе до мускулна слабост, променени усещания, изтръпване на ръцете и горната част на тялото);
- спиране изпомпването на кръвта от сърцето;
- белодробна фиброза (срастване в белия дроб);
- перфорация на червата (неестествен отвор в стената на червата);
- хепатит (възпаление на черния дроб);
- повторно активиране на хепатит В инфекция;
- автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от имунната система на организма);
- кожен васкулит (възпаление на кръвоносни съдове на кожата);
- синдром на Стивънс-Джонсън (животозастрашаваща реакция с грипоподобни симптоми и обрив под формата на мехури);

- оток на лицето (подуване), свързан с алергична реакция;
- еритема мултиформе (възпалителен кожен обрив);
- лупус-подобен синдром;
- ангиоедем (локално подуване на кожата);
- лихеноидна кожна реакция (сърбящ червеникаволилав кожен обрив).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (рядко злокачествено заболяване на кръвта, често с летален изход);
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата);
- чернодробна недостатъчност;
- влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (наблюдават се кожни обриви придружавани от мускулна слабост);

Някои нежелани реакции, наблюдавани с адалимумаб може да не са свързани с развитието на симптоми и може да бъдат установени само с помощта на кръвни тестове. Те включват:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на червените кръвни клетки;
- повишение на липидите в кръвта;
- повишение на чернодробните ензими.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 човека)

- високи стойности на белите кръвни клетки;
- ниски стойности на тромбоцитите в кръвта;
- повишение на пикочната киселина в кръвта;
- нарушение в стойностите на натрия в кръвта;
- ниски стойности на калций в кръвта;
- ниски стойности на фосфати в кръвта;
- висока кръвна захар;
- високи стойности на лактат дехидрогеназата в кръвта;
- наличие на автоантитела в кръвта;
- ниски стойности на калий в кръвта.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 човека)

- повишени стойности на билирубин (чернодробен кръвен тест).

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 човека)

- ниски стойности на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и броя на тромбоцитите в кръвта.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря на Вашето дете или фармацевта. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kromeуа

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета/картонената кутия след „EXP“ или „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Алтернативно съхранение:

Когато е необходимо (например, когато пътувате), Kromeуа може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за максимален период от 14 дни – продуктът трябва да бъде защитен от светлина. Веднъж изваден от хладилника за съхранение на стайна температура, Вашия флакон **трябва да се използва в рамките на 14 дни или да се изхвърли**, дори и да е върната в хладилника.

Трябва да записвате датата, когато флаконът е изваден за първи път от хладилника и датата, след която трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kromeуа

- Активното вещество е адалимумаб. Всеки флакон съдържа 40 mg адалимумаб в 0,8 ml разтвор.
- Другите съставки са: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, манитол, натриев хлорид, лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат, полисорбат 80, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда флаконът Kromeуа и какво съдържа опаковката

Kromeуа 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор (инжекция) за педиатрична употреба се предлага като стерилен, 0,8 ml бистър, безцветен разтвор на 40 mg адалимумаб.

Kromeуа 40 mg/0,8 ml инжекционен разтвор за педиатрична употреба се предлага в стъклен флакон. Всяка опаковка съдържа 1 флакон (0,8 ml стерилен разтвор), 1 стерилна спринцовка, 1 стерилна игла, 1 адаптор за флакона и 2 тампона, напоени със спирт.

Kromeуа може да се предлага като флакон, предварително напълнена спринцовка и като предварително напълнена писалка.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.Höhe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36,
8055 Graz
Австрия

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

7. Инструкции за употреба

Уверете се, че сте прочели, разбрали и следвайте тези инструкции за употреба, преди да инжектирате Кромеуа. Вашият медицински специалист трябва да Ви покаже как да подготвите и инжектирате Кромеуа правилно с помощта на комплекта с флакон, преди да го използвате за първи път. Говорете с Вашия медицински специалист, ако имате някакви въпроси.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

7. Инструкции за употреба

Kromea[®] комплект с флакон

Компоненти за еднократна употреба и лекарство във флакон (адалимумаб) за подкожна инжекция 40 mg/0,8 ml



Забележка: изображенията са само с илюстративна цел.

Прочетете внимателно целите инструкции, преди да използвате Вашия Kromea комплект с флакон.

Важна информация

- Използвайте Kromea комплект с флакон само ако Вашият медицински специалист Ви е обучил как да го използвате правилно.
- Kromea комплект с флакон е само за еднократна употреба.
- Не е позволено деца да се инжектират сами. Инжекцията трябва да се извършва от обучен възрастен.
- Съхранявайте всички компоненти на комплекта с флакон Kromea и контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.
- **Не** разклащайте спринцовката или флакона. Разклащането може да причини увреждане.
- Свържете се с Вашия лекар или фармацевт, ако имате въпроси или имате нужда от помощ.

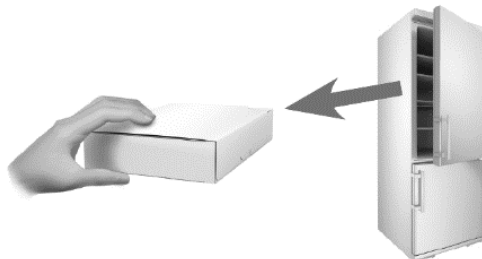
Информация за съхранение

- Съхранявайте комплекта с флакон Kromea в оригиналната му кутия, за да го предпазите от светлина.
- Съхранявайте комплекта с флакон Kromea в хладилник между 2°C и 8°C.
- Ако е необходимо, например при пътуване, комплекта с флакон Kromea може да се съхранява на стайна температура до 14 дни.

Стъпка 1

Съберете консумативите и проверете за повреди

1.1 Извадете комплекта с флакон Kromeуа от хладилника.



1.2 Оставете комплекта на стайна температура в продължение на поне 30 минути, за да позволите на лекарството да се затопли.

Инжектирането на студено лекарство може да бъде болезнено.



Внимание: Не загревайте комплекта по никакъв друг начин, като например в микровълнова фурна, в гореща вода или под пряка слънчева светлина..

1.3 Отворете комплекта и извадете всички компоненти и ги поставете на чиста, суха и равна повърхност.

Проверете компонентите, за да се уверите, че опаковката и съдържанието не са повредени.



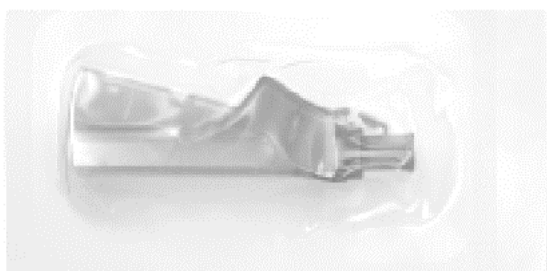
Флакон



Адаптор за флакона



Тампони, напоени със спирт



Игла



Спринцовка

Внимание: Не използвайте ако са повредени.

1.4 Ще имате нужда и от следните консумативи, които не са включени в комплекта:

- Чист памучен тампон или марля, и
- Контейнер за остри отпадъци (вж. точка 7.2).

Отворете контейнера за остри отпадъци, за да е готов за използване.



1.5 Проверете записите си за датите на инжектиране и местата на инжектиране, за да изберете мястото на инжектиране за този път.



Стъпка 2

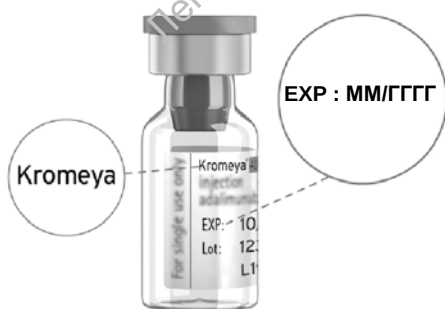
Подгответе флакона

2.1 Измийте ръцете си със сапун, вода и ги изсушете добре.



Внимание: Ръкавиците не заменят необходимостта от измиване на ръцете.

2.2 Проверете етикета на флакона за името Kromeуа и датата на изтичане на срока на годност.

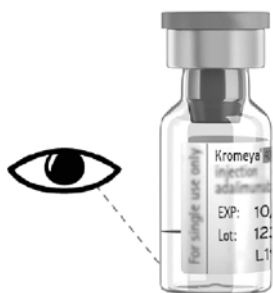


Внимание: Не използвайте флакона, ако:

- Името на флакона не е Kromeуа.
- Срокът на годност на флакона е изтекъл.

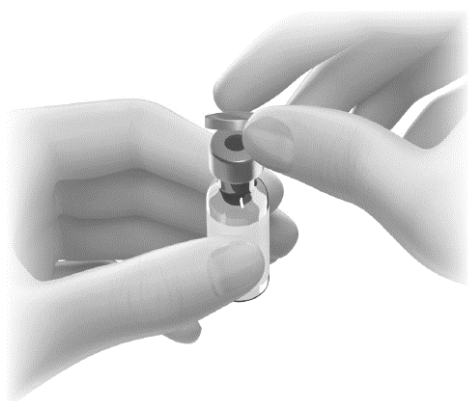
2.3 Проверете течността, за да сте сигурни че:

Течността е бистра, безцветна и без частици.

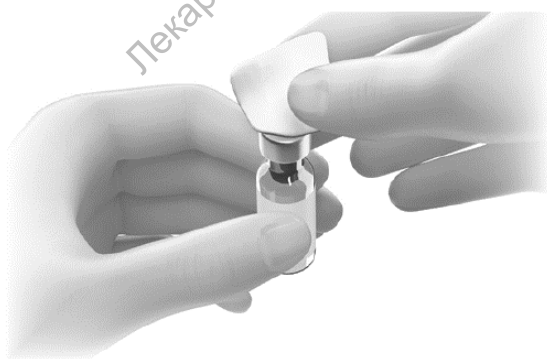


Внимание: Не използвайте флакона, ако течността е мътна, оцветена или съдържа частици или люспи в нея.

2.4 Внимателно отстранете жълтата капачка от флакона.

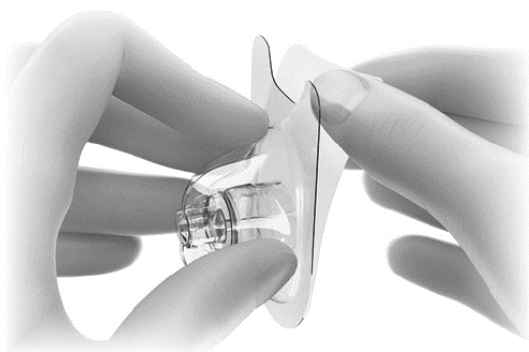


2.5 Почистете цялата горната част на флакона с тампон, напоен със спирт и изхвърлете тампона.



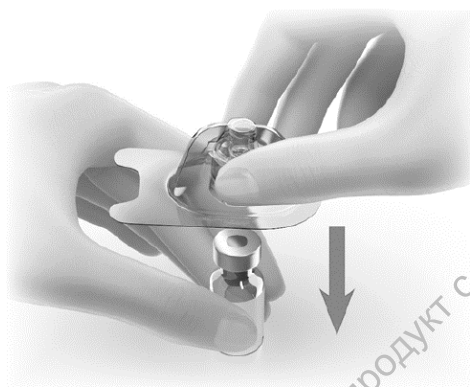
Внимание: Не докосвайте горната част на флакона след почистване.

2.6 Отлепете хартията от опаковката на адаптора за флакона, без да изваждате адаптора за флакона от опаковката му.

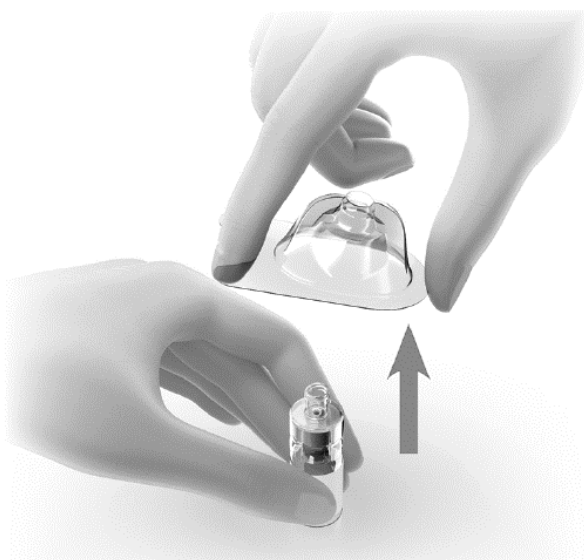


Внимание: Не пипайте адаптора за флакона.

2.7 Докато адаптора за флакона е все още в опаковката, натиснете адаптора за флакона върху горната част на флакона, докато щракне на място.

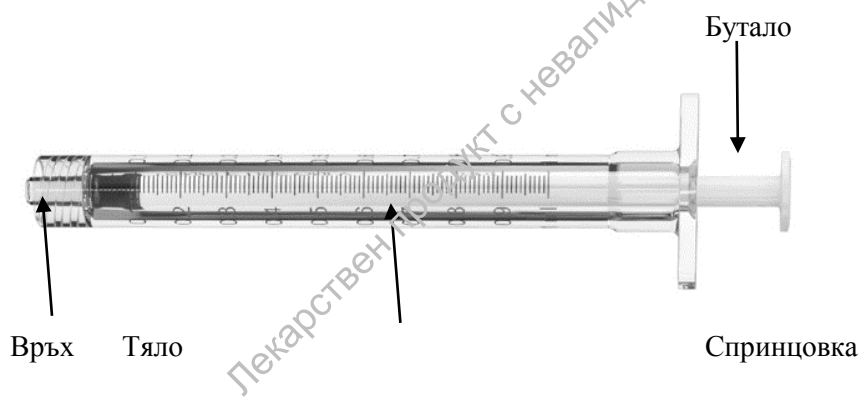


2.8 Хванете флакона и извадете опаковката. За да се уверите, че адапторът остава на върха на флакона, дръжте опаковката за външния ръб.



Стъпка 3

Подгответе спринцовката



3.1 Отлепете опаковката на спринцовката и хванете спринцовката за тялото.



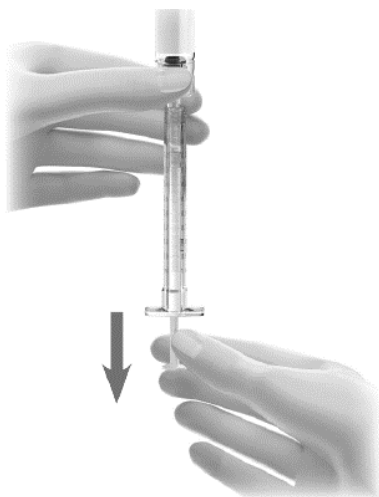
Внимание: Не докосвайте върха на спринцовката.

3.2 Задръжете адаптора на флакона, вкарайте върха на спринцовката в него и завийте, за да свържете.



3.3 Обърнете флакона с дъното нагоре, така че да е вертикален като спринцовката все още е прикрепена.

3.4 Дръжте флакона и спринцовката вертикално и бавно изтеглете предписаната доза.



Внимание: Ако буталото се изтегли напълно навън, изхвърлете спринцовката.

Не се опитвайте да го вкарате отново и използвайте нов комплект.

3.5 Бавно натиснете буталото докрай, за да изтласкате лекарството обратно във флакона. Това се прави, за да се премахнат всички въздушни празнини или мехурчета.

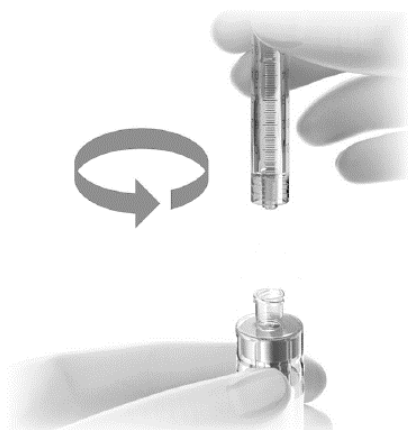


Отново бавно издърпайте буталото до предписаната доза и спрете.

Ако все още виждате въздушни празнини или мехурчета на върха на спринцовката, повторете тази стъпка, докато въздушните празнини или мехурчетата изчезнат. Не разклащайте спринцовката.

Внимание: **Не** използвайте спринцовката, ако в нея има голямо количество въздух.

3.6 Обърнете флакона и спринцовката, здраво хванете адаптора на флакона и развийте спринцовката от адаптора на флакона.



3.7 Поставете спринцовката на чиста, равна повърхност.

Внимание: **Не** докосвайте върха на спринцовката.

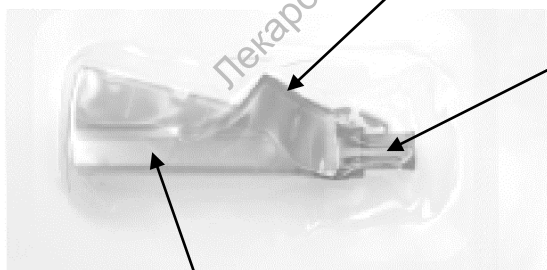
Внимание: **Не** изхвърляйте флакона.

Стъпка 4

Подгответе иглата

Предпазител

Текстурирана подложка за пръст

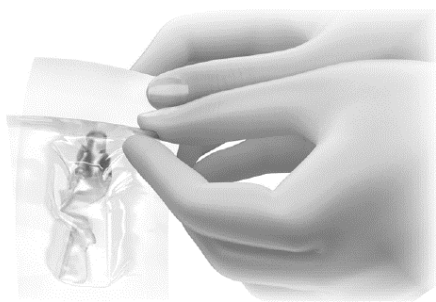


Жълт
конектор за
спринцовката

Капачка

Игла

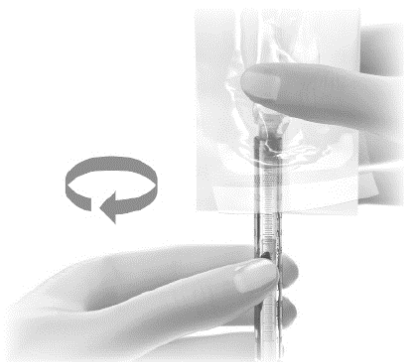
4.1 Отлепете опаковката на иглата, за да разкриете жълтия конектор за спринцовката.



Внимание: Не изваждайте иглата от опаковката ѝ.

Внимание: Не докосвайте жълтия конектор.

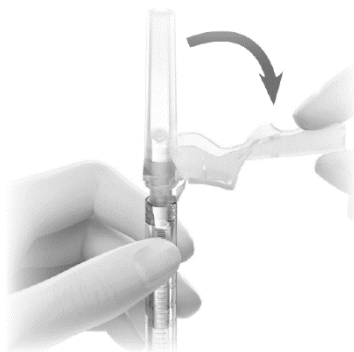
4.2 Поставете върха на спринцовката в жълтия конектор за спринцовката и завийте, за да свържете.



4.3 Издърпайте опаковката на иглата.

Внимание: Не отстранявайте прозрачната капачка на иглата.

4.4 Издърпайте розовия предпазител на иглата към спринцовката.



Внимание: Не отстранявайте розовия предпазител на иглата от жълтия конектор.

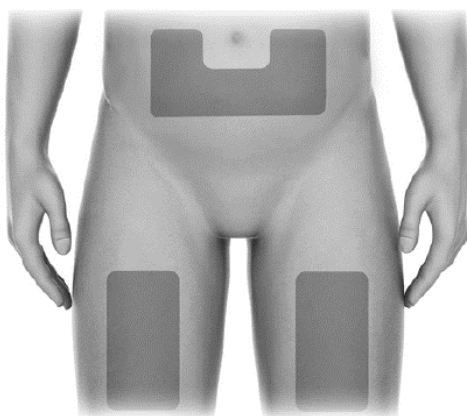
4.5 Поставете спринцовката на чиста, равна повърхност.

Стъпка 5

Подгответе инжекцията

5.1 Изберете място на инжектиране на:

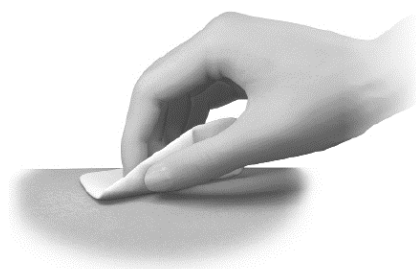
- Горната страна на бедрата
или
- Долната област на стомаха (инжектирайте поне на 5 сантиметра от пъпа).



Избирайте различен участък за инжектиране всеки път (поне на 2,5 сантиметра от предишното място на инжектиране), за да намалите зачервяването, раздразнението или други кожни проблеми.

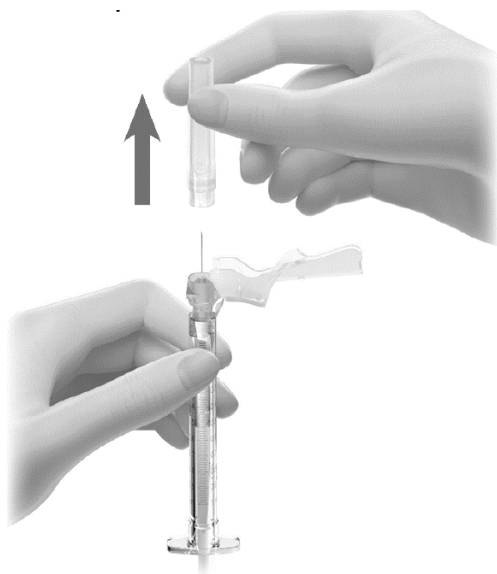
Внимание: Не инжектирайте в област, където кожата е болезнена (нежна), насинена, зачервена, твърда, с белези или където има стрии.

5.2 Почистете мястото на инжектиране с тампон, напоен със спирт и изхвърлете тампона.



Внимание: Не духайте и не докосвайте мястото на инжектиране след почистване.

5.3 Свалете прозрачната капачка на иглата, като я издърпате направо и я изхвърлете.



Внимание: Не се опитвайте да поставите капачката обратно на иглата.

5.4 Дръжте спринцовката като молив с розовия предпазител на иглата сочещ нагоре.



Стъпка 6

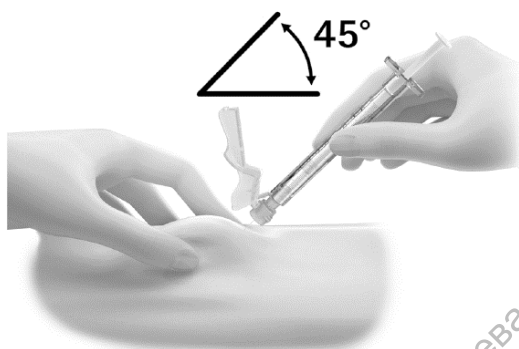
Поставете инжекцията

6.1 С другата ръка внимателно захванете от почистената кожа и я задръжте.



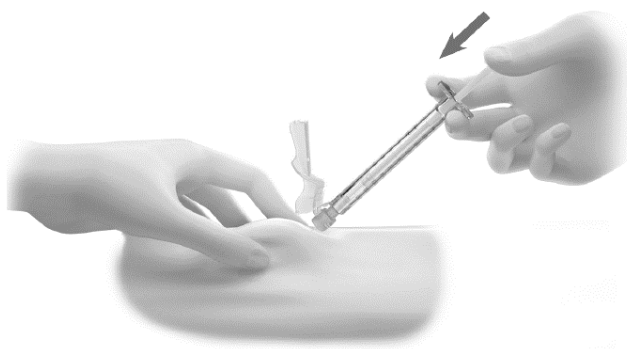
Внимание: Не докосвайте там, където сте избрали да инжектирате.

6.2 С бързо, кратко движение въведете иглата в кожата под ъгъл 45° .



Забележка: С течение на времето ще откриете ъгъла (между 45° и 90°), който е най-удобен за Вас и детето.

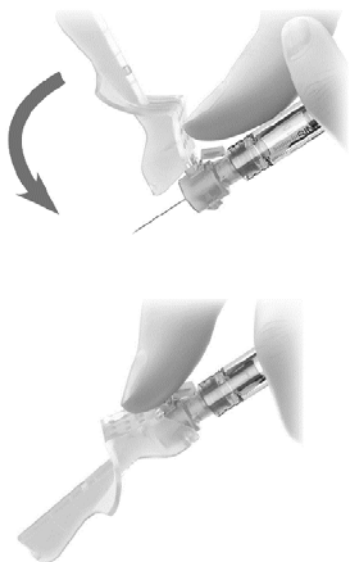
6.3 Натиснете внимателно бялото бутало докрай, докато спринцовката не се изпразни.



6.4 Извадете иглата от кожата, като внимавате да я изтеглите под същия ъгъл, под който е вкарана.

След това пуснете захванатата кожа.

6.5 Центрирайте палеца или показалеца си върху текстурираната подложка за пръст и натиснете предпазителя напред върху иглата, докато чуете или почувствате, че се заключва.



6.6 Иглата вече е покрита и е обезопасена. Вече може да бъде изхвърлена в контейнера за остри отпадъци.

Внимание: Обадете се на Вашия медицински специалист, ако не сте инжектирали пълната доза.

6.7 Ако на мястото на инжектиране има кръв или течност, леко притиснете с чист памучен тампон или марля върху кожата в продължение на 10 секунди.



Внимание: Не търкайте мястото на инжектиране.

Стъпка 7

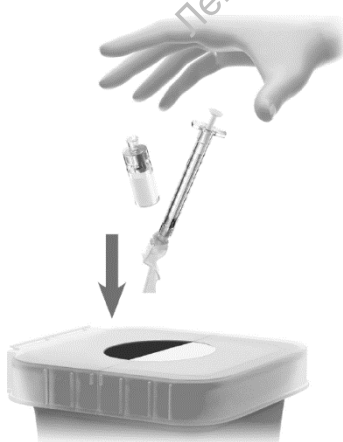
Запишете инжекцията и изхвърлете

7.1 След като сте приключили с инжекцията, актуализирайте своя запис с:

- мястото на инжектиране
- датата
- всеки проблем, който сте имали
- номера на партидата (върху етикета на флакона).



7.2 Изхвърлете използваната спринцовка със защитената иглата и флакона с прикрепен, адаптор за флакон в контейнер за остри отпадъци.



Внимание: Съхранявайте контейнера за остри отпадъци на място, недостъпно за деца.

Внимание: Не съхранявайте неизползваното лекарство.

Внимание: Не изхвърляйте спринцовката или флакона в битовите отпадъци.

Ако нямате контейнер за остри отпадъци, можете да използвате контейнер от домакинството, който:

- е изработен от пластмаса с висока плътност;
- може да бъде затворен с плътно прилягащ, устойчив на пробиване капак, който ще предотврати излизането на остри предмети;
- е изправен и стабилен по време на употреба;
- е устойчив на течове и
- е правилно надписан с предупреждение за опасните отпадъци в контейнера.

7.3 Когато Вашият контейнер за остри отпадъци е почти пълен, ще трябва да следвате местните указания за правилния начин за изхвърляне на контейнера за остри отпадъци.

Внимание: Не рециклирайте използвания контейнер за остри отпадъци.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба